UNIVERSITÉ PARIS-V - RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

Année 1972 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Pierre DEMIOT

Né le 7 Novembre 1943 à Sauzé-Vaussais (79)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux de la Circonscription de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

MANIFESTATIONS OCULAIRES DES HEMOGLOBINOSES

Président de Thèse : Monsieur Paul BREGEAT (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1972

UNIVERSITÉ PARIS-V - RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

Année 1972 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Jean-Pierre DEMIOT

Né le 7 Novembre 1943 à Sauzé-Vaussais (79)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Interne des Hôpitaux de la Circonscription de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

MANIFESTATIONS OCULAIRES DES HEMOGLOBINOSES

Président de Thèse : Monsieur Paul BREGEAT (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma famille

En témoignage de mon affection

A Monsieur le Professeur Paul BREGEAT

Ophtalmologiste des Hôpitaux

Professeur de clinique ophtalmologiste à la Faculté

Qui nous a guidé avec bienveillance lors de nos débuts en Ophtalmologie et qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse

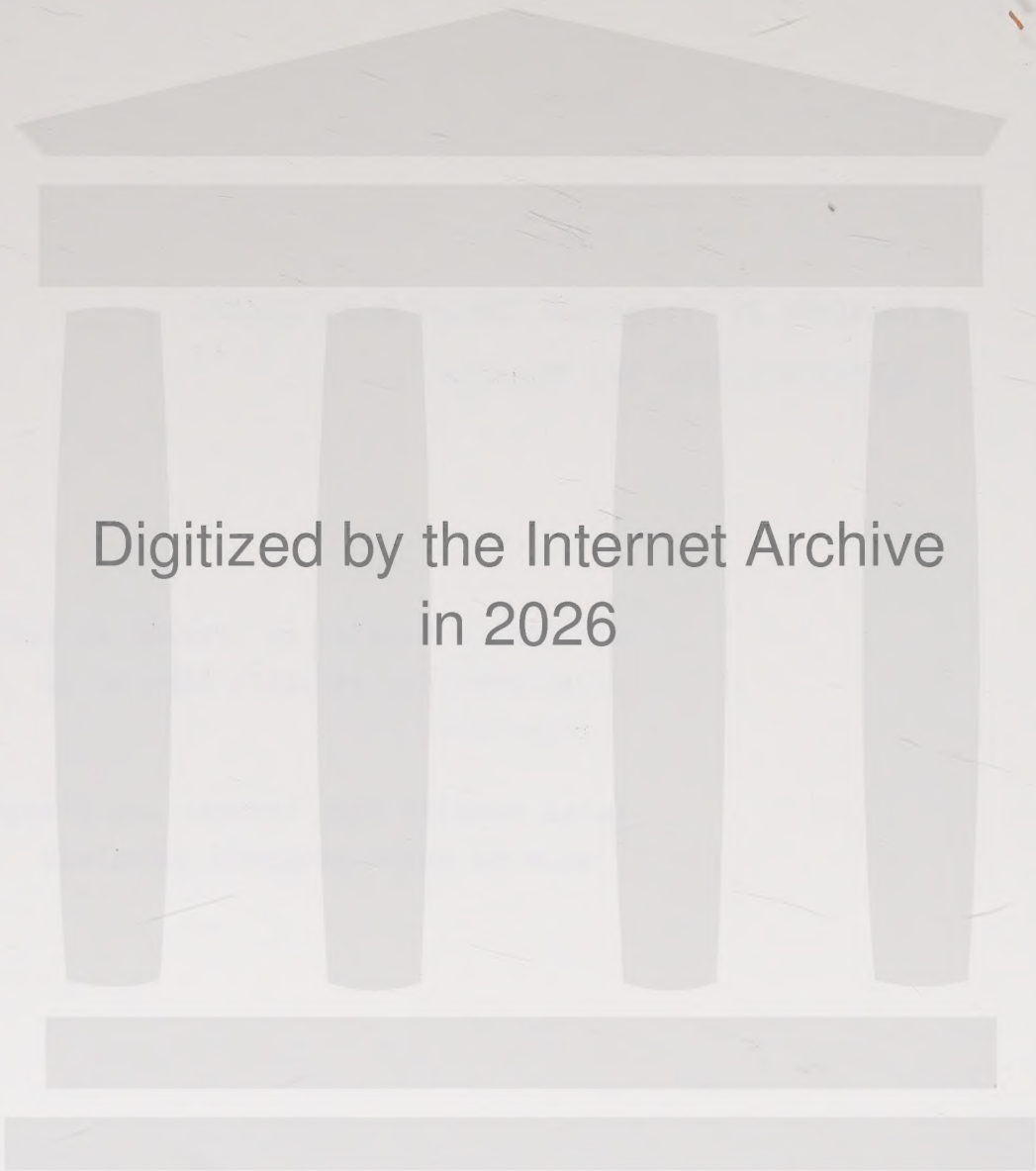
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos respectueux sentiments

A Monsieur le Professeur Agrégé Henry HAMARD

Ophtalmologiste des Hôpitaux

Qui nous a inspiré ce travail et aidé de ses précieux conseils lors de sa rédaction

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549210_0011

A Monsieur le Professeur Agrégé J. CAMBIER

A Monsieur le Professeur B. KREIS

A Monsieur le Docteur M. PESTEL

A Monsieur le Professeur A. SICARD

A Monsieur le Professeur J.VARANGOT

Qui nous ont dispensé leur enseignement
lors de nos années d'Externat

En hommage respectueux

A Monsieur le Docteur P. COCHET

A Monsieur le Docteur A. VERGEZ

A Monsieur le Docteur A. MARTIN

Pour les nombreux conseils qu'ils nous ont prodigués lors de nos années d'Internat de la Circonscription de Paris

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre gratitude et de notre profond attachement

MANIFESTATIONS OCULAIRES DES HEMOGLOBINOSES

P L A N

CHAPITRE I- Introduction

CHAPITRE II- Historique

I - Les hémoglobinoses
II- Les lésions oculaires des hémoglobinoses

CHAPITRE III- Caractères généraux des hémoglobinoses

I - Cadre nosologique et définition
II- Rappel des caractères généraux de l'hémoglobine
  1/ structure
  2/ Biosynthèse
III- Classification des anomalies de l'hémoglobine
  1/hémoglobinoses vraies
  2/ hémoglobinopathies quantitatives
IV- Etude clinique et répartition des principales hémoglobinoses
  1/ Préliminaire : les arguments du diagnostic
  2/ la drépanocytose ou hémoglobinose S
  3/ l'hémoglobinose C
  4/ l'hémoglobinose E

CHAPITRE IV- Préambule à la description des lésions oculaires :

I - Tableau synoptique de nos observations
II- Commentaires.

CHAPITRE V- Les lésions oculaires des hémoglobinoses S

I - Etude clinique
  1/ Les manifestations conjonctivales
  2/ Les manifestations rétiniennes
    a) fréquence et gravité
    b) étude ophtalmoscopique
    c) apport des examens complémentaires
    d) les anomalies du F.O. associées
    e) les particularités de la rétinopathie selon le type d'hémoglobinose S
    f) évolution de la rétinopathie
  3/ Les lésions oculaires associées
II- Anatomie pathologique
  1/ Les lésions conjonctivales
  2/ Les lésions rétiniennes
III- Pathogénie
  1/ Falciformation
  2/ Les lésions rétiniennes
  3/ Les autres lésions
IV- Diagnostic
  1/ Quand faut-il le poser ?
  2/ Les principales erreurs à éviter

CHAPITRE VI - Le problème de manifestations oculaires dans d'autres hémoglobinoses.

I - Cas des hémoglobinoses C
II- Cas des hémoglobinoses E

CHAPITRE VII- Indications thérapeutiques

I - Générales
II- Oculaires

CHAPITRE VIII- Conclusions

CHAPITRE IX - Bibliographie.

C H A P I T R E I

INTRODUCTION

Les hémoglobinoses qui, suivant la définition de Jean Bernard, se caractérisent par la présence dans les hématies d'une ou plusieurs hémoglobines anormales, ne sont qu'un des aspects des anomalies héréditaires de l'hémoglobine, anomalies qui peuvent être uniquement quantitatives comme dans les différents syndromes thalassémiques.

Même définies de cette manière restrictive, les hémoglobinoses ont une fréquence énorme : ainsi l'hémoglobinose S sous ses différentes formes se rencontrerait chez 45 000 000 de Noirs ; l'hémoglobinose C a une répartition moindre mais sa fréquence est maximale en Afrique francophone sur le plateau Voltaïque ; quant à l'hémoglobinose E, elle atteint dans les régions du Sud-Est asiatique, en particulier au Cambodge, une fréquence absolue peut-être égale à celle de l'hémoglobinose S.

L'étude des manifestations oculaires spécifiques des hémoglobinoses nous a semblé d'un grand intérêt, cela pour plusieurs raisons :

1°/ Alors que le nombre de travailleurs émigrés et d'étudiants noirs augmente sensiblement en France, alors qu'un certain nombre de médecins français exercent en Afrique Noire, ces lésions demeurent mal connues malgré leur fréquence.

2°/ La fructueuse collaboration qui s'est instituée entre la Clinique Ophtalmologique de la Faculté de Médecine Cochin-Port-Royal et le Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle de cette même Faculté faisant partie des Centres Européens Associés de Biologie Humaine (CEABH) a permis l'étude ophtalmologique d'un nombre important de cas d'hémoglobinoses.

3°/ Ces cas ont permis d'une part de préciser les descriptions des lésions oculaires spécifiques de l'hémoglobinose S,

auparavant surtout effectuées à partir de la population noire des U.S.A., et d'autre part, de faire entrevoir la possibilité de lésions oculaires dues à des hémoglobinoses où elles n'avaient jamais été décrites auparavant.

-:-

C H A P I T R E I I

HISTORIQUE

C'est au U.S.A., chez les Noirs, que Herrick décrivit pour la première fois l'anémie à cellules falciformes ou drépanocytose. Dès 1917, le test de falciformation des hématies in vitro permit d'individualiser les formes frustes ou latentes, bien avant l'électrophorèse. Trente ans rès sa découverte aux U.S.A., la sicklanémie fut reconnue en Afrique. Mais en 1949 seulement, la découverte par Pauling de l'existence d'hémoglobines anormales identifiables par leur migration électrophorétique différente, permit d'individualiser le substratum biologique de la maladie, c'est-à-dire la présence d'hémoglobine S.

L'hémoglobinose C (autre hémoglobinose à grande répartition) fut découverte par Itano en 1951 chez un Noir méricain. Depuis l'étude de sa répartition a permis de bien individualiser son foyer d'origine qui se situe au nord du Ghana.

L'hémoglobinose E a été découverte presque simultanément en 1954 en Thaïlande par Chernof et Coll. et aux U.S.A. par Itano et coll. chez un enfant d'origine asiatique. Depuis l'étude de sa répartition, faite en particulier par Brumpt L.C. et coll. a permis de démontrer l'importance de sa fréquence, peut-être équivalente à celle de la sicklémie et de préciser le foyer d'origine qui est essentiellement cambodgien, sino-khmers.

Les autres hémoglobinoses sont moins fréquentes, mais le nombre d'hémoglobines anormales ne fait qu'augmenter, et leur nomenclature est en plein remaniement.

La découverte de lésions ophtalmologiques au cours des drépanocytoses fut plus tardive. C'est seulement en 1930 que Cook aux U.S.A. note l'existence d'hémorragies rétiniennes chez un sicklanémique présentant par ailleurs une hémorragie sous-arachnoïdienne. En 1937, toujours aux U.S.A., Harden décrit des dilatations et des tortuosités des vaisseaux rétiniens chez 2 malades atteints de drépanocytose. Klinefelter en 1942, Ray et Cecil en 1944, et en 1950 Henderson, dans une étude clinique de 59 cas de drépanocytose, attirent l'attention sur les anomalies des vaisseaux rétiniens et l'existence d'hémorragies rétiniennes dans cette maladie. En 1952, Edington et Sarkies publient en Grande-Bretagne la première étude complète de 2 cas de lésions rétiniennes chez des sujets sicklanémiques, cependant qu'aux U.S.A., Henry et Chapman signalent avoir trouvé 9 rétinopathies et hémorragies vitréennes chez 29 malades atteints de drépanocytose, et que De Quevedo fait la première étude détaillée des anomalies des vaisseaux conjonctivaux dans la sicklanémie.

Depuis 1952, les études sur les anomalies oculaires constatées au cours des hémoglobinoses S se sont multipliées surtout aux U.S.A. Citons en particulier les publications de Lieb, Geeraerts et Dupont-Guery en 1959 et en 1960 qui proposèrent la première classification des lésions rétiniennes, celles de Welch et Goldberg en 1966 qui comparèrent et précisèrent les lésions dues aux différents types d'hémoglobinoses S, les divers travaux de Fink et coll. de 1961 à 1970 sur les lésions observées au niveau des vaisseaux conjonctivaux, ceux de Goldberg en 1971 sur la rétinopathie spécifique de l'hémoglobinose SC et en France, ceux de Hamard, Brégeat et coll. depuis 1965 portant en particulier sur les décollements rétiniens des hémoglobinoses SC.

Les autres hémoglobinoses ayant une importante répartition géographique (hémoglobinoses C ou E) n'ont pas donné lieu,à notre connaissance, à des publications traitant de lésions oculaires spécifiques. Cependant, Welch en 1956, ayant pris 9 cas d'hémoglobinoses AC comme témoins, ne trouvait que 2 F.O. sans anomalies. Nous reverrons que la découverte chez 2 de nos malades porteurs d'hémoglobinose AE, de lésions rétiniennes indiscutables ainsi que la présence d'anomalies minimes chez certains porteurs d'hémoglobine C, peuvent éventuellement faire remettre en question cette notion d'inocuité.

C H A P I T R E I I I

CARACTERES GENERAUX DES HEMOGLOBINOSES

I- CADRE NOSOLOGIQUE ET DEFINITION :

Les hémoglobinoses sont des maladies héréditaires de l'hémoglobine. Elles font partie du cadre plus vaste des hémoglobinopathies. Suivant les théories génétiques actuelles, la synthèse de l'hémoglobine est soumise à 2 types de gènes :

- les gènes de structure, dont une anomalie due à une mutation induit une modification de structure de la molécule d'hémoglobine formée. La présence de cette hémoglobine anormale définit, suivant Jean Bernard, l'hémoglobinose. Il s'agit là d'une hémoglobinopathie qualitative.

- les gènes de régulation, dont une mutation entraîne un deuxième type d'hémoglobinopathie par modification de la répartition des chaînes polypeptidiques constituant l'hémoglobine. On est alors en présence d'une maladie définie par une mauvaise proportion d'hémoglobine, par ailleurs constituée de chaînes normales. Il s'agit donc d'une hémoglobinopathie quantitative.

Notre étude portera sur le premier groupe ; les hémoglobinoses. La connaissance de la génétique et de la structure de l'hémoglobine est donc nécessaire pour bien comprendre et classer ces maladies.

II- STRUCTURE DE L'HEMOGLOBINE :

L'hémoglobine, dont la fonction est le transport de l'oxygène des poumons aux tissus, est une chromoprotéine de poids moléculaire de 64 500 environ, sphéroïde, constituée d'un groupement prosthétique, l'hème, et d'une copule

protéique, la globine. L'hème est de qualité univoque. La globine est au contraire un élément variable, tant dans les différentes hémoglobines physiologiques que dans les diverses hémoglobines anormales.

L'hème:

Sa structure est connue depuis plusieurs dizaines d'années. Il est constitué par un cycle tétrapyrrolique, la protoporphyrine renfermant un atome de fer bivalent. Ce fer est lié au sommet azoté des 4 cycles pyrolliques. Il contracte d'autre part une liaison avec l'histidine de la globine située en position 87 sur la chaîne α et 92 sur la chaîne β de la globine. Par sa 6ème valence, il se combine réversiblement avec l'oxygène moléculaire de l'air.

La globine :

C'est une protéine formée de 4 chaînes polypeptidiques. On sait que toutes les chaînes polypeptidiques sont caractérisées par le nombre et la place des acides aminés qui la composent. A l'une des extrêmités se trouve une fonction aminée libre, à l'autre, un carboxyl libre. Cette séquence constitue la structure primaire de la molécule.

Cette chaîne linéaire est incompatible avec les dimensions de la molécule protéique. Il y a une organisation spatiale, en hélice, de chaque chaîne. C'est la structure secondaire.

Mais cette structure est modifiée à son tour par des liaisons de nature diverse (liaisons électrostatiques, covalences...) qui constituent la structure tertiaire.

En pratique, seule la structure primaire qui a un code génétique de formation bien défini guide la configuration de la chaîne polypeptidique.

La connaissance analytique des 4 chaînes polypeptidiques est le résultat d'une longue série de travaux biochimiques. Dans les hémoglobines normales, on rencontre 4 types de chaînes intitulées α , β , γ , δ .

La chaîne α comporte 141 acides aminés. La chaîne β en comporte 146, les chaînes γ et δ 146 également. Ces chaînes ont de nombreuses séquences d'acides aminés communes, ce qui suppose une parenté phyllogénique entre elles. Pour les hémoglobines anormales, on compte toujours les acides aminés par rapport au -NH2 terminal.

Les hémoglobines physiologiques sont en quantité variable suivant le développement :

- Chez l'adulte : le constituant majeur est l'hémoglobine A qui présente 95% de l'hémoglobine totale. Elle est constituée de 2 chaînes α et de 2 chaînes β que l'on écrit $\alpha_2^A \beta_2^A$, l'exposant supérieur désignant l'hémoglobine d'origine. L'hémoglobine A2 représente environ 2% ; elle est formée de 2 chaînes α et de 2 chaînes δ d'où sa formule Hb A2: $\alpha_2^A \delta_2^A$. L'hémoglobine F, foetale, représente 0,4% de l'hémoglobine totale.

- Chez le nouveau-né au contraire 80% de l'hémoglobine est constituée par l'hémoglobine F. Sa structure est faite de 2 chaînes α et de 2 chaînes γ soit, Hb F $\alpha_2^A \gamma_2^F$. Dès la première année de l'existence, le taux d'hémoglobine foetale est comparable à celui de l'adulte. Signalons enfin que l'on a démontré l'existence d'hémoglobines embryonnaires.

La biosynthèse de l'hémoglobine :

Elle a lieu dans l'érythroblaste et se continue dans toute la lignée érythrocytaire jusqu'au globule rouge mature où elle se poursuit quelques jours.

La biosynthèse de l'hème suit une séquence chimique parfaitement connue depuis plus de 25 ans. Nous n'y insisterons pas, car elle n'est responsable d'aucune anomalie héréditaire de l'hémoglobine.

Par contre, la biosynthèse de la globine est extrêmement intéressante en ce sens que les anomalies de sa génétique sont directement responsables des hémoglobinopathies.

Cette biosynthèse est semblable à celle de tous les constituants protéiques de l'organisme, faisant intervenir, au niveau de la lignée érythrocytaire, l'acide désoxyribonucléique (ADN) nucléaire, porteur de l'information génétique, l'acide ribonucléique (ARN) messager

déterminant l'ordre d'assemblage des acides aminés pris en charge par l'ARN de transfert. L'assemblage a lieu dans les ribosomes érythrocytaires.

Le contrôle génétique répond parfaitement aux théories modernes de Jacob et Monod, énoncant l'existence de 2 types de gènes : les gènes de structure et les gènes de régulation, responsables respectivement de la synthèse qualitative et de la synthèse quantitative des protéines en général et de la globine en particulier.

Les gènes de structure ou opérons sont au nombre de 4 car il existe 4 chaînes, α, β, γ et δ . Ceux qui gouvernent la synthèse des chaînes α et β sont indépendants, vraisemblablement situés sur des chromosomes différents. Le génotype de la biosynthèse de l'hémoglobine A normale est donc $\frac{\alpha^A}{\alpha^A}\ \frac{\beta^A}{\beta^A}$. Cette hypothèse permet bien d'expliquer les différents cas rencontrés :

- Ainsi, dans l'hémoglobine S le sujet hétérozygote possède les 2 hémoglobines A et S provenant de son génotype $\frac{\alpha^A}{\alpha^A}\ \frac{\beta^A}{\beta^S}$, l'homozygote ne possédant que de l'hémoglobine S.
- Dans le cas de double anomalie, on peut distinguer celles qui sont portées par la même chaîne comme la chaîne α pour Hb S et Hb C, et celles portées par des chaînes différentes. Dans le premier cas par xemple, un sujet né de parents hétérozygotes AS et AC, pourra être soit entièrement normal, soit posséder une hémoglobine SC sans hémoglobine A, soit enfin posséder une hémoglobine S et une hémoglobine A ou une hémoglobine C et une hémoglobine A. Dans le deuxième cas, comme dans ceux observés au Congo par P.M. Traverse chez des sujets nés d'hétérozygotes AS et d'hétérozygotes ADα (anomalie portée par la chaîne α), peuvent coexister chez le même individu 4 hémoglobines, A, S, D et une hémoglobine hybride SD.

Par contre, les gènes contrôlant la synthèse des chaînes β et δ semblent très étroitement liés. Quant au rapport entre les gènes contrôlant les chaînes β et γ , on peut supposer que leurs loci sont très voisins car dans certaines familles on a pu observer une transmission simultanée d'anomalies de la chaîne β , comme l'hémoglobine S ou C, et l'augmentation de l'hémoglobine F.

Les gènes de contrôle ou gènes régulateurs :

Ils règlent la quantité d'hémoglobine synthétisée par les gènes de structure. Ce sont des gènes d'action négative s'exercant par un "répresseur" qui doit être inactivé pour que la sunthèse de la chaîne polypeptidique ait lieu. Chez l'adulte, les chaînes α et β sont synthétisées en quantité égale ou presque, tandis que la chaîne γ n'est synthétisée qu'à concurrence de 2% environ de la quantité de chaîne β . Chez le foetus, la chaîne γ est fabriquée à la place de la chaîne β . Il semble donc que le gène régulateur de la chaîne β réprime en même temps la synthèse de la chaîne γ . La mutation de l'un de ces gènes est responsable des thalassémies.

III- La génétique des diverses hémoglobines étant ainsi définie, la classification des différentes hémoglobinopathies en découle logiquement :

1. Les hémoglobinopathies qualitatives ou hémoglobinoses dans lesquelles l'hémoglobine présente une anomalie d'une de ses chaînes résultent d'une mutation d'une gène de structure .

Elles sont extrêment nombreuses. Leur nomenclature a été précisée par des règles adoptées à Stockholm en 1964. Seules, ont un intérêt pratique, les anomalies portant sur les chaînes α et β de l'hémoglobine.

Les anomalies de la chaîne β sont les plus fréquentes. La plus répandue est l'hémoglobine S responsable, chez le Noir essentiellement, de la drépanocytose ; elle est due à la substitution par la valine de l'acide glutamique en position 6. L'hémoglobine C, également très répandue dans l'ouest africain, est caractérisée par le remplacement par la lysine de l'acide glutamique en position 6. L'hémoglobine E, rencontrée dans le sud-est asiatique, est caractérisée par le remplacement par l'acide glutamique de la lysine en position 26. Les autres anomalies de la chaîne sont extrêmement nombreuses mais beaucoup moins répandues, généralement asymptômatiques. Elles sont également désignées par une lettre majuscule suivie du nom de l'endroit où elles ont été décrites pour la première fois : par exemple, l'Hb D Ibadan, présentant une anomalie différente mais une migration électrophorétique semblable à l'Hb D Punjab ou l'Hb D Los Angelès.

Les anomalies de la chaîne α :

Elles sont extrêmement nombreuses comme les précédentes, peu pathogènes. Citons parmi elles un certain nombre d'hémoglobines D, G, J. On voit donc, pour D par exemple, que la lettre majuscule qui les désigne n'est pas fonction de la chaîne où se trouve l'anomalie, mais de la mobilité électrophorétique.

Une place à part doit être faite aux hémoglobines M car elles sont responsables de la formation de méthémoglobines anormales responsables de cyanoses congénitales. Elles sont rencontrées chez les Japonais et la population blanche des U.S.A.

2. Les hémoglobinopathies quantitatives :

Ce sont celles où les chaînes de l'hémoglobine sont normales mais ont une mauvaise répartition résultant de mutations des gènes de régulation. Nous ne les signalons que pour leur association possible avec les hémoglobinoses. Ce sont essentiellement les thalassémies. La β-Thalassémie se caractérise par une inhibition plus ou moins complète de la formation de la chaîne β . Du fait de l'inhibition de la chaîne β on constate chez ces sujets une forte augmentation des hémoglobines A2 et surtout F qui atteint 95% chez les sujets homozygotes. Chez les sujets hétérozygotes, cette augmentation est bien moins accentuée.

L' α-thalassémie est caractérisée par l'inhibition de fabrication de la chaîne α . Il n'y a pas de compensation possible ; l'anomalie touche donc à la fois les hémoglobines A, A2 et F. Ainsi, chez l'adulte, il y a formation d'un tétramère Hb H de formule β_4^H . Chez le nouveau-né, l'excès touche les chaînes γ avec formation d'un tétramère de formule γ_4^H (Hb Bart's) ; il semble que l'homozygotisme soit léthal car cette anomalie a toujours été observée à l'état hétérozygote.

On a également trouvé des thalassémies avec des chaînes mixtes β-δ , vraisemblablement dues à une translocation.

La persistance de l'hémoglobine foetale durant la vie adulte a été observée en dehors des thalassémies.

Cette anomalie existe a l'état hétérozygote avec environ 25% d'Hb F et à l'état homozygote avec 100% d'Hb F.

Par double hétérozygostisme, comme dans le cas des sujets porteurs de 2 types d'hémoglobines anormales, peut s'associer chez le même malade α ou β-thalassémie et hémoglobine anormale.

IV- ETUDE CLINIQUE DES HEMOGLOBINOSES.

1. Remarque préliminaire : les arguments du diagnostic.

Si la preuve de l'hémoglobinose est en dernier ressort fournie par l'étude de l'hémoglobine, le diagnostic peut poser de très nombreux problèmes touchant tous les secteurs de la médecine interne et parfois l'ophtalmologiste peut être le premier à évoquer le diagnostic en présence, par exemple, d'hémorragies du vitré à répétition chez un Noir. Il faut surtout avoir présente à l'esprit, la notion de répartition géographique des hémoglobinoses, et s'en aider,ainsi que de l'étude des cas familiaux quand cela est possible.

Le diagnostic évoqué, et seulement évoqué par la numération formule sanguine, le malade doit être orienté vers un service hématologique. C'est là seulement que pourra être effectué un choix d'examens complémentaires, nécessaires pour faire la preuve de l'étiologie de l'hémoglobinose.

En dernier ressort, celle-ci sera apportée par l'étude de l'hémoglobine des malades. Elle repose essentiellement sur l'électrophorèse consistant en la comparaison de la migration des hémoglobines du malade et de celle d'une hémoglobine connue, cela en milieu alcalin, sur papier, ou mieux, sur acétate de cellulose. D'autres méthodes peuvent permettre des migrations plus sélectives comme l'électrophorèse sur gel d'amidon, en milieu alcalin, ou l'électrophorèse en gélose, en milieu acide. Il est parfois nécessaire de recourir à des examens comme le dosage optique de la fraction A2 et de l'hémoglobine déjà obtenue par électrophorèse, l'étude de la solubilité de l'hémoglobine anormale dans une solution de phosphate (pour différencier Hb S d'Hb C) ou l'étude de la résistance aux alcalins de

l'hémoglobine totale pour obtenir le taux d'hémoglobine foetale.

Ce préambule étant posé, nous allons étudier quelle est la répartition géographique et comment se présentent les principales hémoglobinoses, c'est-à-dire, les hémoglobinoses S, les hémoglobinoses C et les hémoglobinoses E.

2. La drépanocytose ou hémoglobinose S :

Elle a été individualisée en 1910 par Herrick ; son étiologie exacte a été démontrée par Pauling en 1943. Elle existe sous forme homozygote ou sicklanémie, sous forme hétérozygote ou sicklémie.

La répartition géographique :

Elle est très vaste. Elle touche essentiellement les populations noires du sud du Sahara, jusqu'au nord du Zambèse, avec une fréquence de 15% en moyenne. Elle peut cependant être totalement absente de certaines tribus négroïdes typiques. Cette zone de répartition englobe les populations noires de Madagascar et de la Réunion. Chez les noirs américains, la fréquence est de 8% (avec 0,2% de formes homozygotes). De même, elle est assez fréquente aux Antilles, et des cas existent en Amérique du Sud dans la population d'origine noire. 2 autres foyers existent : dans les populations non négroïdes de certaines tribus du sud de l'Inde, sa fréquence est importante ; elle est un peu moindre dans le Hadramut, l'Arabie du sud et le Yemen. Le 2ème foyer est représenté par des sujets blancs du bassin méditerranéen : en Sicile, au Maghreb, en Grèce, près du lac Copais et chez certains turcs. S'agit-il d'une origine unique avec une population mélanoderme ayant subi des métissages, ou de mutations multiples ? La première hypothèse semble plus plausible.

- La drépanocytose homozygote ou hémoglobinose SS :

Elle s'observe dès l'enfance. C'est un syndrome anémique chronique, avec décoloration visible sur les muqueuses conjonctivales et buccales, les ongles également. L'ictère est toujours discret. La splénomégalie, très nette chez l'enfant, s'atténue chez l'adulte, par atrophie. Une discrète hépatomégalie est de règle. Le coeur, hypertrophié,

est le siège de souffles systoliques. Les troubles trophiques sont principalement représentés par des ulcères de jambe, traînants, récidivants, atones.

Les manifestations ostéo-articulaires s'observent dans plus de la moitié des cas : elles surviennent surtout chez l'adolescent et l'adulte : cliniquement, elles se caractérisent par des douleurs d'intensité variable pouvant simuler diverses affections rhumatologiques. Radiologiquement, on note des lésions osseuses faites d'hyperplasie médullaire, associées à des lésions d'ostéofibrose, conséquences de thromboses vasculaires. Le diploé des os du crâne est ainsi très épaissi et élargi, avec des spicules. Les os longs présentent un épaississement de la corticale. Les corps vertébraux sont très caractéristiques : ils ont la forme de lentilles biconcaves.

Les troubles du développement sont souvent importants : taille réduite avec raccourcissement du buste, déformation rachidienne, membres grêles avec doigts très longs.

Les signes biologiques :

L'anémie, variable suivant l'évolution, est en règle sévère (de 1 à 3 millions/mm3) en principe normochrome et normocytaire. L'étalement sur lame montre une anisocytose, une poïkilocytose avec des cellules falciformes très caractéristiques, en forme de faux, de croissants ou de feuilles de houx. Elles sont parfois nombreuses, mais la falciformation peut devenir totale in vitro, par appauvrissement du milieu en oxygène : c'est le test d'Emmel. Un prélèvement fait après pose d'un garrot pendant 6 minutes à un bras montre également une augmentation très nette du taux de falciformation par rapport à un échantillon prélevé sans mise de garrot. Il existe parfois des cellules-cibles. La réticulocytose est de l'ordre de 5 à 15%. L'hyperleucocytose est de 10 à 12 000 chez l'adulte, 15 à 20 000 chez l'enfant.

La ponction médullaire, faite au niveau de l'aile iliaque, en raison du danger de la ponction sternale, due à la friabilité des os, montre une moelle riche avec érythroblastose importante et discrète mégaloblastose.

L'électrophorèse de l'hémoglobine montre l'absence d'hémoglobine A remplacée par l'hémoglobine S qui se trouve donc au taux de 90 à 95%. L'hémoglobine A2 est normale et

l'hémoglobine foetale peut être augmentée. Toutefois, un taux supérieur à 10% doit faire évoquer une thalassémie associée.

L'évolution :

Elle est grave : 10% des sujets dépassant 5 ans, les autres ne survivant que rarement au-delà de 30 ans. De nombreuses complications l'émaillent, parfois révélatrices, souvent trompeuses, souvent léthales. Il s'agit de syndromes abdominaux aigus et douloureux, simulant une urgence chirurgicale. Il s'agit également de crises douloureuses articulaires pouvant simuler un R.A.A., d'infarctus pulmonaire simulant une pneumopathie infectieuse, de complications neurologiques (crises comitiales ou hémiplégie, amaurose, aphasie). Signalons d'ailleurs que les F.O. faits à cette occasion peuvent faire soupçonner le diagnostic quend ils découvrent les lésions caractéristiques de la sicklanémie. Enfin, les complications osseuse à type de nécrose, sont particulièrement fréquentes. Elles peuvent se surinfecter et créer une ostéomyélite aigue.

Le traitement, décevant, sera discuté lors du traitement des lésions oculaires.

- La forme hétérozygote ou sicklémie, l'hémoglobinose AS :

Cliniquement, elle est souvent muette. Elle n'est découverte qu'au cours d'enquêtes dans des familles où existent des sicklanémiques, ou à l'occasion des complications aigues, semblables à celles de la sicklanémie, provoquées par une diminution de la pression partielle en oxygène dans l'air ambiant (altitude, vol en avion mal pressurisé, anesthésie en particulier au protoxyde d'azote).

Au point de vue hématologique, la latence est également complète, seuls sont positifs le test de falciformation et l'électrophorèse, montrant une quantité à peu près égale d'hémoglobine A et d'hémoglonie S.

- Les formes associées de l'hémoglobinose S : L'hémoglobinose SC :

C'est la plus fréquente des hémoglobinoses associées. La répartition géographique recouvre les territoires communs de l'hémoglobinose S et de l'hémoglobinose C, c'est-à-dire, essentiellement l'Ouest africain et la population

noire des U.S.A., chez laquelle les cas sont évalués à 15 ou 20 000.

Cliniquement, le début apparent se situe en règle avant 10 ans, mais 15% des cas restent asymptômatiques. L'anémie n'est pas cliniquement décelable, mais la rate est palpable. Il existe cependant en plus des manifestations oculaires, des crises douloureuses abdominales, des arthralgies.

Biologiquement, on note une très légère anémie hypochrome. Il ya environ 10% de cellules-cibles. Le test de falciformation est positif. Il y a peu de signes d'hémolyse, sauf une durée de vie des hématies diminuée aux environs de 20 jours. L'électrophorèse montre un taux normal d'hémoglobine foetale, et le reste de l'hémoglobine est constitué pour moitié d'hémoglobine S et d'hémoglobine C. L'enquête montre que les parents sont AS et AC. Le pronostic est assez bon, beaucoup de malades atteignant la soixantaine. Les accidents sont les mêmes que ceux de la sicklémie, provoqués par l'altitude, une mauvaise pressurisation en avion, l'anesthésie. Il faut signaler en plus la fréquence des avortements chez ces malades.

Nous ne ferons que signaler la double hétérozygotie S-Thalassémie (ou maladie de Silvestroni et Bianco)

Elle est en fait très rare, due au métissage de Noirs et de thalassémiques blancs au niveau de l'Afrique du Nord, ou au métissage de Noirs à des Chinois du Sud aux Antilles, à Madagascar ou à la Réunion. Elles présentent les accidents aigus des hémoglobinoses.

3. L'hémoglobinose C :

Elle a été découverte en 1951 par Itano chez un noir américain.

Sa répartition géographique :

Elle est originaire de l'ouest africain, avec un maximum de 25% environ d'atteinte aux confins du Ghana et de la Haute-Volta. Des cas existent en Afrique du Nord (Algérie, Tunisie, Egypte) dus aux migrations de population et aux pélerinages vers la Mecque. Chez les noirs américains sa fréquence est de 2 à 3%. Elle est absente d'Asie et d'Europe ; comme pour l'hémoglobinose S, des cas existent aux Antilles et en Amérique du Sud.

- L'hémoglobinose C homozygote (CC) :

Le début apparent se situe à l'adolescence, voire à l'âge adulte. Elle se manifeste essentiellement par une splénomégalie isolée ; l'anémie est cliniquement très modérée. Les seuls accidents évolutifs sont les crises douloureuses articulaires et les crises douloureuse abdominales, généralement peu graves.

Biologiquement, la formule sanguine ne montre qu'un nombre de globules rouges peu diminué (3 à 4,5 millions), une légère hypochromie avec 10 à 50% de cellules-cibles. Il y a 1 à 3% d'érythroblastes. La résistance globulaire aux solutions hypotoniques est augmentée. Il y a peu de signes hémolytiques sauf une diminution assez nette de la durée de vie des hématies. Le médullogramme montre une forte érythroblastose. L'électrophorèse montre 95% d'hémoglobine C, pas d'hémoglobine A, et un taux d'hémoglobine F normal.

L'évolution en règle bénigne se fait sans anémie grave ni crises de déglobulinisation.

- La forme hétérozygote AC :

C'est une tare latente cliniquement.

Biologiquement, on remarque cependant des cellules-cibles, une augmentation de la résistance globulaire et surtout l'électrophorèse montre 35 à 45% d'hémoglobine C, 50 à 55% d'hémoglobine A. Le taux d'hémoglobine A2 et F est normal. En fait, la gravité de ces hémoglobinoses tient surtout au risque d'union avec un sicklémique.

4. L'hémoglobinose E :

Répartition géographique :

Le foyer originel est représenté par les Khmers du Cambodge, chez qui elle atteint de 28 à 37% de la population. Elle est rare chez les Chinois, Laotiens ou Vietnamiens vivant au Cambodge (sauf en cas de métissage). Au Laos, elle peut atteindre 28% sauf chez les Méos. Dans les pays voisins, elle est présente dans les populations d'origine Khmer ou ayant eu de longs rapports historiques avec ce groupe. Elle s'est dispersée à partir du Cambodge dans toutes les directions : 15 à 16% dans certains groupes

birmans, 4% au Bengale, 2,5% chez les Chinois du Sud, 5 à 7% en Malaisie. Il est à remarquer que des cas isolés ont été signalés chez des turcs qui ont dû avoir des rapports lointains avec l'Extrême-Orient, et que l'absence d'hémoglobinose E à Madagascar colonisé par les Malais au X° siècle, et sa présence en Afrique du Sud colonisée par des asiatiques au XVIII° siècle, fait supposer que la naissance de l'hémoglobinose E se situerait entre ces 2 dates.

Cliniquement :

- La forme hétérozygote AE :

Elle est entièrement asymptômatique. Seule 35% à 49% d'Hb E à l'électrophorèse caractérise la maladie.

- La forme homozygote EE :

Cliniquement, on note une splénomégalie modérée et un discret syndrome anémique. Biologiquement, on constate une anémie légère, macrocytaire, normochrome, avec 25 à 60% de cellules-cibles, une augmentation modérée de la résistance globulaire et 92 à 100% d'hémoglobine E et souvent 3 à 10% d'hémoglobine F, (un taux supérieur doit faire songer à une thalassémie associée).

- Les formes associées :

Le métissage est possible dans toute l'Asie du sud-est avec la β-thalassémie où beaucoup plus rarement avec l' α-thalassémie, en particulier en Thaïlande et dans la Chine méridionale. Le tableau clinique et hématologique est alors analogue à celui d'une thalassémie majeure (anémie de Cooley) avec sa splénomégalie extrêmement importante, et ses troubles osseux. Seule, l'étude électrophorétique permet le diagnostic, montrant 60 à 80% d'hémoglobine E, le reste étant de l'hémoglobine F.

-:-

C H A P I T R E I V

PREAMBULE A LA DESCRIPTION DES LESIONS OCULAIRES :

Tableau synoptique des lésions du F.O. dans nos cas d'hémoglobinoses observés à la Clinique Ophtalmologique de Cochin.

Type d'hémoglobinoses	AS	SS	SC	SF	AC	AE	EE
Patients examinés	22	2	11	2	14	5	1
Lésions des 2 F.O.	4	1	6	1	3	2	0
Lésions d'1 F.O.	2	1	2	1	3	1	0
Absence de lésions	16	0	3	0	8	2	1
Tortuosités veineuses et dilatations	1	1	2	0	1	2	0
Oblitération des veinules ou artérioles	3	0	1	0	0	0	0
Engainement des vaisseaux	5	1	3	1	3	3	0
AAV proliférant	0	0	3	0	0	0	0
Anomalie vasculaire au sein d'un foyer de rétinite proliférante	0	0	1	0	0	0	0
Oblitération d'un gros tronc	0	0	0	0	0	0	0
Dépôts lipidiques biréfringents	2	1	3	0	2	1	0
Cicatrices chorio-rétiniennes pigmentées discoïdes	0	0	1	1	1	0	0
Dégénérescence non spécifique chorio-rétinienne	3	1	1	0	2	1	0
Hémorragies rétin.	0	0	1	1	0	0	0
Rétinite proliférante	1	0	2	1	0	0	0
Hémorragies vitréennes	0	0	3	1	0	0	0
Déchirures rétiniennes isolées	1	0	0	0	0	0	0
Décollements rétin.	0	0	4	0	0	0	0
Stries angioïdes	0	0	0	0	1	0	0
Dégénéresc.macul.	1	0	0	0	0	0	0

COMMENTAIRES :

Le recrutement de ces malades est essentiellement assuré par des examens systématiques de FO effectués sur des hémoglobinoses qui nous sont adressées par le Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle du CEABH de Cochin, spécialisé dans les bilans biologiques des transplantés. Une partie plus restreinte nous est adressée d'ailleurs. Quelques cas seulement sont venus consulter pour des manifestations fonctionnelles oculaires.

Ce mode de recrutement appelle d'ailleurs plusieurs remarques :

- Les malades examinés sont en règle des adultes jeunes de sexe masculin, travailleurs ou étudiants, en majorité de 20 à 35 ans. Cela rend très difficile, en raison du caractère migrant de cette population, l'étude familiale , l'étude de l'évolution, les convocations pour certains examens complémentaires, ainsi que l'étude des hémoglobinoses SS en raison de l'âge. Par contre, l'âge des malades observés élimine les lésions dégénératives de sénescence qui pourraient poser des problèmes de diagnostic différentiel.

- D'autre part, l'examen de nombreux malades, malgré l'absence de signes fonctionnels oculaires ou généraux, donne une idée plus juste de la fréquence réelle des lésions oculaires.

- Enfin et surtout, la plupart des malades nous ont été adressés en "aveugle" par le CEABH, c'est-à-dire qu'au moment de l'examen, nous ignorions s'il s'agissait d'hémoglobinose S, C, de quel type elle était, (homozyogote, hétérozygote ou double hétérozygote) et même s'il s'agissait d'hémoglobinose, beaucoup d'examens ayant été faits à titre comparatif sur des sujets AA. L'étude de ces résultats nous a conduit à éliminer des lésions spécifiques des hémoglobinoses, l'existence d'une périphérie rétinienne pâle, d'allure ischémique qui a été également retrouvée chez de nombreux sujets noirs à l'hémoglobine normale. Comme nous le reverrons à la pathogénie, elle nous amène à nous interroger sur l'existence d'une certaine hypovascularisation rétinienne périphérique chez le Noir à l'état physiologique.

Signalons d'autre part, qu'aucun cas de diabète, d'oncochercose avérés associés, ni d'amétropie importante n'entre dans cette étude.

Les différents chiffres de lésions sont donnés par malade, c'est-à-dire que tout chiffre de lésions correspond au nombre des malades porteurs de la lésion en question.

-:-

C H A P I T R E V

LES LESIONS OCULAIRES DES HEMOGLOBINOSES S

I- ETUDE CLINIQUE :

Ce sont les mieux étudiées, car elles sont fréquentes, variées et assez caractéristiques. La présence de l'hémoglobinose S créant la falciformation semble leur imprimer des caractères communs nous permettant de les étudier ensemble pour n'indiquer que secondairement les différences observées au cours des 3 groupes d'anomalies (SA, SS et SC) les plus couramment rencontrées.

1. Les manifestations conjonctivales :

Au cours des crises hémolytiques, on observe une pâleur conjonctivale due à l'anémie. De même, on note souvent un subictère témoin de l'hémolyse. Ces deux caractères ne sont évidemment pas spécifiques. Par contre, la conjonctive présente des altérations vasculaires qui sont beaucoup plus intéressantes.

Il faut les observer au biomicroscope au niveau de la conjonctive bulbaire au voisinage du fornix inférieur, car près du limbe, des dilatations minimes des veinules peuvent être sans signification pathologique.

Très fréquentes chez les sujets en crises ou au décours des crises (elles atteindraient à ce moment là 80% des sujets pour Patton), mais observables en dehors d'elles, elles consistent essentiellement en dilatations des veinules et des capillaires soit régulières, soit en forme de virgules, soit en forme de tortillons, pouvant apparaître isolées sur la conjonctive lorsque les deux extrémités des capillaires en regard de l'anévrysme sont exsangues. Ces microanévrysmes capillaires et ces dilatations veinulaires présentent des caractères particuliers de labilité :

- la chaleur du biomicroscope peut les faire disparaitre chez les sujets jeunes de moins de 15 ans.

- l'épinéphrine à 1 ou 2% peut être utile pour augmenter la segmentation veineuse, voire la faire apparaître, ce qui n'est jamais le cas chez le sujet normal.

Cette labilité disparait presque toujours chez l'adulte.

D'autres manifestations moins caractéristiques existent :

- une certaine vaso-constriction ou même peut-être une diminution du nombre des artérioles fonctionnelles par comparaison avec des sujets ayant une hémoglobine normale. Au moment des crises, la conjonctive apparaît presque avasculaire, en dehors des microanévrymes.

- la vitesse circulatoire est réduite, surtout au moment des crises, bien observable sur tout l'arbre vasculaire conjonctival.

- Enfin, un courant granuleux qui est absolument semblable à celui que l'on peut observer dans les anémies graves, les fortes augmentations de VS ou les macroglobulinémies, existe mais n'est pas constant.

2. Les lésions du fond d'oeil :

a) La fréquence :

Les modifications ophtalmoscopiques sont extrêmenent fréquentes.

Sur l'ensemble de nos malades AS, SS, SC et SF, soit 37, 12 présentaient des lésions des 2 yeux, 6 des lésions d'un seul oeil, pour 19 ophtalmoscopiquement normaux. Sur les 92 malades AS, SS, SC et SF observés par Welch en 1966, dont la plus grande partie avait été également vue en examen systématique, également en "aveugle" avec 38 cas d'hémoglobine normale AA comme référence, seuls 34 malades étaient indemnes de lésions du fond d'oeil. Enfin sur les 65 malades SS, SC et SA observés par Lieb, Geeraerts et Dupont-Guerry, 58 présentaient des manifestations du fond d'oeil ; il est cependant à noter que 60 d'entre eux avaient déjà été hospitalisés pour des signes généraux en rapport avec leur hémoglobinose.

b) Etude ophtalmoscopique :

On peut distinguer très schématiquement la rétinopathie non compliquée qui ne se traduit que par des signes ophtalmoscopiques et les rétinopathies compliquées qui, elles, peuvent retentir sur les fonctions visuelles.

α) Les lésions de la rétinopathie non compliquée :

(1) Les lésions de début :

C'est au niveau de la région temporale supérieure à la périphérie rétinienne qu'elles débutent : il faut sans doute y voir un facteur de fragilité vasculaire particulier à cette région.

Elles consistent tout d'abord en un arrêt du trajet des artérioles qui, au lieu de disparaître en s'amenuisant à la périphérie rétinienne, s'interrompent brutalement, alors qu'elles ont encore un calibre suffisant pour être observées à l'ophtalmoscopie. C'est le signe de début, mais il est extrêmement difficile à observer et est beaucoup mieux précisé en angioscopie fluoresceinique. On peut toutefois être guidé par l'aspect parfois tortueux de telles artérioles.

Les signes indirects d'hypovascularisation sont plus nets : ils consistent en une pâleur de la périphérie rétinienne, elle aussi généralement localisée en temporal supérieur. L'observation isolée d'un tel aspect est cependant insuffisant pour évoquer l'hémoglobinose, car, comme nous l'avons déjà dit, nous l'avons retrouvé chez des noirs porteurs d'hémoglobine normale.

Les premiers signes, qui en fait attirent l'attention, consistent en dilatations des veinules alternant avec des segments normaux, voire même de calibre réduit, donnant à ces vaisseaux un aspect boudiné. Parallèlement, on note une augmentation nette de la toruosité de ces mêmes veinules. Nous reverrons à la pathogénie qu'il s'agit en fait d'un signe traduisant un désordre hémodynamique déjà important.

(2) Les lésions plus évoluées sont caractérisées par :

- l'aggravation des signes vasculaires
- l'apparition de signes de souffrance rétinienne.

- L'aggravation des signes vasculaires =

Au niveau des veinules et des capillaires, la tortuosité et la dilatation augmentent, créant des télangiectasies, des anévrysmes sacculaires ou variqueux. A ce stade, il devient difficile d'affirmer si l'on se trouve en présence de néovascularisation à son début, ou de déformation de vaisseaux préexistant. De nombreuses veinules s'entourent, toujours entre l'équateur et la périphérie, d'un manchon blanchâtre plus ou moins continu. Cet aspect de périphlébite est contemporain d'un aspect semblable de périartérite également périphérique qui est souvent associé à des tortuosités, cela sur le même arbre artériel mais en règle sur des branches différentes. Les engainements sont très visibles. Les vaisseaux qui les présentent sont ou ont été le siège de thromboses comme le confirme la fluorographie et l'existence fréquente de signes de souffrance rétinienne dans le territoire correspondant. Ces engainements sont très fréquents dans nos cas de rétinopathie par hémoglobinose S.

Les trajets artériolaires ou veineux déshabités peuvent aboutir à une "arborescence crétacée" selon l'expression de Welch, c'est-à-dire à un aspect blanchâtre d'une grande partie de l'arbre vasculaire thrombosé, suivi par une disparition progressive de cette couleur crayeuse dans les mois qui suivent. C'est à ce stade que l'on peut noter des anastomoses artério-veineuses à plat sur la rétine, mais cela est difficile en ophtalmoscopie simple.

Il y a ensuite une prolifération de néo-vaisseaux apparaissant en réseaux très fins de capillaires tortueux, de direction très variable, ou parfois parallèles en poil de brosse, situés tout près d'une région ischémique ou s'étendant vers elle. Généralement cette néovascularisation survient à une même distance de la macula quelque soit le méridien considéré, juste en avant de l'équateur. Sur un même méridien, il n'y a qu'un foyer de néovascularisation et non plusieurs situés à des distances différentes du pôle postérieur, si bien qu'en certains endroits, on peut noter une ébauche d'organisation de cette néovascularisation en

un réseau anastomotique parallèle à l'équateur.

Encore plus caractéristique est l'organisation de cette néovascularisation en un anévrysme artério-veineux proliférant dans le vitré, qui, nous le reverrons, se retrouve avec une fréquence maximale dans l'hémoglobinose SC.

A propos de cette néovascularisation, Goodman a observé des taches rouges sur le disque optique qui se transforment en quelques mois en un fin réseau de capillaires néoformés.

- La souffrance rétinienne :

A part la décoloration de la périphérie rétinienne dont nous avons signalé l'ambiguité, on retrouve des lésions beaucoup plus marquées.

On peut noter, mais relativement rarement, des signes d'ischémie rétinienne aigue avec oedème localisé, exsudats associés et petites hémorragies rétiniennes groupées en flaques.

Le plus souvent, l'épisode aigu semble passé et l'on retrouve des plages de dégénérescence atrophique chorio-rétinienne, sans caractères particuliers, constituées par des migrations pigmentaires plus ou moins irrégulières siégeant dans des zones mal délimitées de décoloration rétinienne. Elles sont en avant de l'équateur.

Moins banales sont les plages cicatricielles discoïdes bien limitées dont l'aspect noirâtre est du à une pigmentation stellaire et spiculée comparée par Welch à une tache solaire (Black sunburst sign). Ces cicatrices sont parfois isolées, mais le plus souvent elles sont abordées par un pédicule artériolaire qui semble s'y terminer brutalement sans anévrysme artério-veineux ni néovascularisation.

Des lésions de gliose rétinienne discrète apparaissent entre l'équateur et la périphérie, en rapport direct avec les anomalies vasculaires.

Isolées ou associées aux lésions précédentes, se rencontrent des hémorragies. Elles sont, soit banales, rétiniennes en règle, peu abondantes, soit très particulières, rétiniennes ou pré-rétiniennes, d'aspect laqué

de couleur saumonnée, comme si la couche hémorragique était mince et uniforme. Elles peuvent en imposer pour des trous rétiniens surtout en périphérie. Lieb a observé en plus chez 2 sujets porteurs d'hémoglobine SS, au cours de crises de falciformation, des hémorragies pré-rétiniennes plus importantes, à centre clair, bien délinitées en anneau ou en nid de pigeon, groupées en grappes comme des mûres, évoquant un peu certaines hémorragies des leucoses.

Près des vaisseaux engainés, se trouvent fréquemment des dépôts brillants, biréfringents, isolés ou en amas, qui semblent être d'origine lipidique.

De même on peut observer des taches pigmentaires noires isolées, de très petite taille, sans doute reliquats d'hémorragies rétiniennes ou de micro-foyers de nécrose.

β) Les lésions avec complications retentissant sur la fonction visuelle sont de 3 types :

- les hémorragies vitréennes
- l'extension de la rétinite proliférante qui, associée avec l'organisation des hémorragies vitréennes peut conduire au décollement rétinien.
- l'occlusion des gros vaisseaux rétiniens.

(1) Les hémorragies vitréennes :

Elles sont très fréquentes. Elles proviennent en règle des anévrysmes artério-veineux proliférant dans le vitré. Parfois très abondantes, elles peuvent créer des problèmes de diagnostic lorsque le vitré est très trouble, masquant les lésions rétiniennes. Le plus souvent, elles se présentent comme des flocons localisés au-dessus des foyers de néo-vascularisation. Toutes les causes pouvant entraîner une falciformation semble les déclencher, de même que les traumastismes de la tête ou du globe oculaire. Elles sont donc graves par leur caractère récidivant, entrainant progressivement une baisse de l'acuité visuelle, par le risque de décollement rétinien que leur organisation peut créer, et également par la sidérose rétinienne et cristallinienne qui peut en résulter. Un cas de sidérose grave due à des hémorragies répétées en rapport avec une hémoglobinose a été publié par Sugar aux U.S.A.

(2) L'extension de la rétinite proliférante :

Ces foyers se développent au même niveau quelque soit le méridien considéré, si bien que leur extension peut conduire à une véritable couronne pré-équatoriale de rétinite proliférante. Ces foyers de gliose sont de différents types : parfois presque avasculaires, la néo-vascularisation ne les entourant que de très fins vaisseaux, parfois très vascularisés avec de nombreux anévrysmes en leur sein, voire de véritables réseaux admirables ; ils peuvent s'associer à des brides vitréennes provenant de l'organisation des hémorragies du vitré. Celles-ci sont responsables de tractions rétiniennes qui, plus que les déchirures rarement retrouvées, peuvent entraîner des décollements rétiniens.

Le caractère de ces décollements a été particulièrement étudié par Hanard, Brégeat et coll. Il s'agit de décollement à gros plis de couleur gris-verdâtre, parsemés de lésions déjà vues (hémorragies, anastomoses artério-veineuses ...). Les hémorragies, quand elles existent, peuvent d'ailleurs en imposer pour des trous rétiniens. Leur disparition fait redresser le diagnostic. Enfin ces décollements sont très exsudatifs.

A l'opposé se pose le problème des déchirures rétiniennes isolées, objectivées par l'examen aux trois miroirs, et ne donnant lieu à aucun soulèvemen t. Nous en avons observé un cas chez un malade AS noir, mais comme une déchirure trilobée à été observée par Hamard et collab. chez un noir indemne de décollement rétinien et porteur d'hémoglobine normale, on peut se demander quelle est l'influence respective des anomalies de l'hémoglobine et de l'éventuelle fragilité ethnique rétinienne dans de telles lésions.

(3) Les thromboses des gros vaisseaux rétiniens :

Elles semblent peu fréquentes. Nous n'en n'avons observé aucune.

Un cas d'occlusion bilatérale de l'artère centrale de la rétine survenant à 13 jours d'intervalle avait été signalé en 1955 par Kabakow, mais il s'agissait d'une malade noire de 36 ans qui présentait à la fois une hémoglobinose AS, une tuberculose pulmonaire en évolution avec des lésions de cavernes, un lupus érythémateux disséminé et qui était traitée par la Cortisone !

Lieb et Geeraerts ont trouvé 2 occlusions des veines centrales de la rétine mais il s'agissait de deux enfants en crise de falciformation (l'un présentant par ailleurs les hémorragies pré-rétinienne en grappe précédemment décrites).

Un cas d'occlusion de l'artère centrale a été retrouvé par Conrad (1966) chez un malade, aviateur, qui s'est révélé être porteur d'une hémoglobinose AS bien après la survenue de l'épisode de thrombose.

c) L'apport des examens complémentaires :

- Le plus intéressant est de loin la fluorographie :

Il est à remarquer que, vue la topographie des lésions, il est parfois difficile d'obtenir de bons clichés et que souvent une fluoroscopie faite par un observateur averti sera d'un plus grand intérêt qu'une fluorographie mal centrée.

Du point de vue purement vasculaire :

Le temps artériel objective l'obstruction artériolaire même dans des cas où à l'ophtalmoscopie les vaisseaux semblent encore fonctionnels, c'est-à-dire, rouges. Il confirme en règle l'obstruction des artérioles entourées de gaines de péri-artérite. La fluorographie objective très fréquemment des anastomoses artério-veineuses passées inaperçues ; il faut cependant dire que l'observation en est fugace, située juste à la fin du temps artériel, et au début du temps veineux précoce. Les dilatations veineuses ne sont pas toujours opacifiées, confirmant la thrombose. Par contre, des néo-vaisseaux passés inaperçus peuvent être objectivés. Dans le cas des anévrysmes artério-veineux proliférants dans le vitré, il y a PRESQUE TOUJOURS une suffusion de fluoresceine dans le vitré, qui débute au temps veineux précoce, et peut, quend elle est abondante, masquer la rétine sous-jacente.

Du point de vue chorio-rétinien, les cicatrices pigmentées discoïdes apparaissent comme des lésions très tachetées persistantes au temps de rétention tissulaire. La circulation artériolaire s'arrête juste avant la lésion confirmant l'image ophtalmoscopique. Des zones exsudatives sont très fréquemment opacifiées. Les exsudats brillants

ne sont pas toujours opacifiés. Les lésions de gliose le sont très diversement, cela en fonction de leur vascularisation.

Les zones d'ischémie périphérique apparaissent souvent assez sombres. Par contre, nous avons retrouvé chez un malade SC, une périphérie rétinienne pommelée extrêmement étendue évoquant une dégénérescence chorio-rétinienne avec atteinte de l'épithélium pigmentaire, alors que l'image ophtalmoscopique ne laissait pas prévoir des lésions aussi importantes.

Au total, retenons que le principal intérêt de la fluorographie et de la fluoroscopie est de visualiser les fuites dans le vitré de produit de contraste à partir de certains anévrysmes artério-veineux.

- La vision des couleurs :

Elle est souvent normale. On note cependant assez fréquemment une mauvaise discrimination et parfois une ébauche d'axe tritan, alors même que le sujet a 10/10 d'acuité visuelle et que les lésions semblent peu étendues à l'ophtalmoscopie.

- L'ERG et l'EOG :

L'électrorétinogramme a été pratiqué presque systématiquement sur les malades de notre étude qui présentaient des lésions à l'ophtalmoscopie. Là encore, il est très surprenant de constater une atteinte photopique discrète chez de nombreux sujets qui n'avaient pas, à l'ophtalmoscopie, d'anomalies rétiniennes très importantes et qui présentaient 10/10 d'acuité visuelle. L'électro-oculogramme, quand il a été pratiqué, confirme l'atteinte rétinienne en montrant un rapport = valeur d'éblouissement sur valeur à l'obscurité diminué.

d) Les anomalies du FO associées :

Peu d'autres anomalies du FO ne semblent directement en rapport avec l'hémoglobinose. Personnellement, nous n'avons trouvé qu'une dégénérescence maculaire chez un sujet AS. On a signalé des oedèmes papillaires, mais ils étaient associés à un hématome sous-dural ou à une thrombose de la veine centrale de la rétine.

Une place particulière doit cependant être réservée aux stries angioïdes ; 9 cas d'associations ont été décrits dont un en France. Ce sont des stries typiques se présentant comme un réseau de lignes grisâtres, brun-rouge, ou brun foncé, avec l'aspect de craquelures dans une vieille peinture ; elles prennent leur origine d'une manière rayonnante autour d'un cercle blanc ou teinté péripapillaire. Il s'agissait toujours de sujets SS ou SC. Nous n'en n'avons observé qu'un aspect très discret et incomplet chez un sujet, qui, comme nous le reverrons, s'est révélé être AC. La relative rareté des observations de fonds d'oeil de drépanocytoses et de cas de stries angioïdes a donné lieu à des hypothèses pathogéniques à propos de cette association.

e) Les particularités de la rétinopathie suivant le type d'hémoglobinose S :

- L'hémoglobinose SS (homozygote) :

Le mode particulier de recrutement de nos cas ne permet pas de se faire une idée statistique exacte sur la fréquence des lésions du FO. Toutefois, de nombreux cas de sujets SS (de 2 à 72 ans) ont été étudiés ophtalmologiquement, montrant à l'évidence la fréquence des anomalies du FO : toujours plus de 50% d'atteintes quel que soit le mode de recrutement.

Le signe le plus caractéristique du FO des homozygotes, bien que non pathognomonique, car il existe dans toutes les formes d'hémoglobinoses S, semble être les cicatrices chorio-rétiniennes pigmentées discoïdes. Les lésions artériolaires et veineuses sont très nettes. On trouve de fréquents dépôts lipidiques réfringents. La prolifération rétinienne semble limitée. De même, on n'observe presque jamais d'anévrysmes artério-veineux proliférants dans le vitré. Les complications à type d'hémorragies vitréennes semblent rares ; les décollements n'ont jamais été observés.

- L'hémoglobinose AS ou trait drépanocytaire :

Presque asymptomatique cliniquement, il donne cependant des lésions rétiniennes dans un nombre non négligeable de cas ; 6 sur les 22 malades que nous avons observé, 9 sur les 34 malades observés par Welch. Toutefois, la rétinite proliférante semble limitée à des foyers de gliose,

périphérique peu abondants ; on n'observe presque jamais d'anévrysmes artério-veineux proliférants dans le vitré. Les grandes complications à type de décollements rétiniens n'ont jamais été décrites. Les hémorragies intra vitréennes semblent rarissimes.

- L'hémoglobinose SC :

C'est elle qui est la plus caractéristique, la plus grave également, car elle a l'apanage des complications mettant en jeu le pronostic visuel.

La lésion la plus caractéristique de cette hémoglobinose est l'anévrysme artério-veineux proliférant dans le vitré. Il a la forme d'un éventail, dont la majeure partie est vasculaire, associée à un très fin voile de rétinite proliférante. Il a été comparé par Welch à un invertébré marin nommé en anglais "éventail de mer" ou "sea-fan", n'ayant malheureusement pas de nom populaire en français ; c'est la Gorgone éventail ou Gorgonia Flabellum. Parfois le voile de rétinite est plus important, flottant dans le vitré et entouré par les boucles dilatées des anévrysmes artério-veineux. Les cicatrices rétiniennes pigmentées discoïdes sont moins fréquentes que dans les hémoglobinoses SS. Les cicatrices que l'on rencontre sont moins sombres et ne sont que rarement en rapport avec une artériole qui s'y termine.

Dans la rétinopathie de l'hémoglobinose SC, s'observent fréquemment des hémorragies vitréennes à répétition. Elles sont dues au saignement des anévrysmes artério-veineux qui sont extrêmement fragiles. Le décollement de rétine est également l'apanage de la rétinopathie de cette forme double hétérozygote ; il peut aboutir à la cécité, lorsque la survie, en l'absence d'autres accidents généraux léthaux, est suffisamment prolongée.

f) Evolution de la rétinopathie :

Le mode de recrutement de nos cas ne nous permet pas de la définir avec précision. De même, dans la littérature, une seule étude systématique sur l'évolution a été publiée, et encore elle ne porte que sur la rétinopathie des formes SC ; nous reverrons la classification qui en a été tirée.

Cependant, on peut dire que l'évolution dépend peu de l'âge : il a été signalé des cas de rétinopathies graves chez des enfants de moins de 10 ans.

Elle dépend évidemment de la fréquence et de la gravité des crises de déglobulinisation ainsi que du type de l'hémoglobinose, comme nous venons de la voir. Toutefois, il est certain que l'absence de crises de falciformation n'empêche pas les lésions de se produire. De même, des lésions à évolution lente peuvent se superposer à des lésions d'évolution aigue.

C'est pourquoi, la classification en stades de Liebs établie en 1959 et qui fit autorité, copiée sur celle de la rétinite hypertensive ou diabétique, semblait dès son origine un peu rigide, et ne pas s'appliquer à tous les cas de rétinopathies d'hémoglobinoses S. Mais surtout, elle est à modifier en raison des acquis de l'angiographie fluoresceinique. Nous la rappelons ici :

Stade I : augmentation de la tortuosité et dilatations, principalement sur les veines et les veinules rétiniennes.

Stade II: zones ischémiques avec oedème rétinien, engainement des vaisseaux périphériques, néovascularisation et microanévrysme, stase dans les veinules périphériques qui apparaissent dilatées en forme de saucisse ; télangiectasies.

Stade III: dégénérescence et atrophie chorio-rétinienne ; hémorragies pré-, intra-, et sous-rétiniennes récentes et anciennes, dépôts de cholestérol et exsudats en plaques. Obstructions des petites et des artérioles.

Stade IV: rétinite proliférante, hémorragies vitréennes, thrombose de l'artère ou de la veine centrale.

Comme nous l'avons vu, l'angiographie met en évidence le début artériolaire des lésions et l'obstruction des petites artères semblent être, ici, classée dans un stade beaucoup trop tardif.

Trés récemment (1971) Goldberg a proposé une classification uniquement applicable à la rétinopathie de l'hémoglobinose SC. Cette classification est basée sur l'observation

ophtalmoscopique et fluoroscopique, pendant 6 à 77 mois, de sujets porteurs de lésions oculaires. Elle est très systématisée, mais permet fort bien de se rendre compte de l'aggravation des lésions en fonction du vieillissement du malade.

Le stade I est caractérisé par les thromboses des artères périphériques. Il porte les subdivisions :

0 : pas de lésions
1 : atteinte inférieure à 30° du FO ou inférieure à 3 thromboses
2 : atteinte de 30 à 60° ou à 4 à 6 thromboses
3 : atteinte de 60 à 90° ou 7 à 9 thromboses
4 : atteinte supérieure à 90° ou supérieure à 10 thromboses.

Le stade II est caractérisé par les anastomoses artério-veineuses et suivant les mêmes conventions divisé en 0, 1, 2, 3, 4.

Le stade III est caractérisé par la néovascularisation en anévrysmes artério-veineux proliférant dans le vitré et est divisé, toujours suivant les mêmes conventions en 0, 1, 2, 3, 4.

Le stade IV est caractérisé par des hémorragies vitréennes et subdivisé en 0, 1, 2, 3, 4, suivant leur étendue au FO comme pour les premiers stades.

Le stade V est caractérisé par le décollement de rétine et subdivisé en fonction de son étendue mais d'une manière un peu différente :

1 : étendue inférieure ou égale à 90°
2 : étendue comprise entre 90 et 180°
3 : étendue comprise entre 180 et 270°
4 : étendue comprise entre 270 et 360°

Un oeil est donc classé, à la fois en plusieurs stades qui coexistent en règle, par exemple oeil à la fois I 3, II 2, IV 0 et V 0. Pour l'auteur, un stade peut être sauté dans l'évolution, mais il y a toujours aggravation en fonction du vieillissement chez un malade donné, même en l'absence d'épisodes généraux.

3. Les lésions oculaires associées :

Nous n'en n'avons observé aucune de caractéristiques. De même, dans la littérature, peu de choses ont été décrites.

Kennedy et Cope, en 1957, ont décrit des hémorragies vitréennes associées à une uvéite indiscutable (uvéite antérieure à type d'iritis avec hypotonie).

Trois cas de cataractes compliquées ont été signalés par Lieb, mais il était probable qu'elles soient la conséquence de la sidérose provenant des hémorragies du vitré qui étaient associées.

Davis rapporte le cas d'un malade atteint de drépanocytose présentant une endophtalmie bilatérale, avec exsudats dans la chambre antérieure, hypertension oculaire, et opacification du vitré par hyalite. Toutefois, ce malade présentait une pleurésie purulente pouvant expliquer des foyers infectieux métastatiques au niveau de l'oeil.

Plus intéressante du point de vue théorique, est l'existence de glaucomes :

- soit chroniques, avec pigment dans l'angle qui reste large. Deux cas de glaucomes avec néovascularisation de l'angle ont été observés, mais il s'agissait de malades présentant par ailleurs un diabète ;
- soit aigus.

Un cas bien particulier de glaucome aigu à angle large a été signalé par Shapiro : il s'agit d'une malade ayant présenté à l'oeil gauche une élévation tensionnelle à 56 mm Hg avec angle 3 sans synéchies ni pigment, et avec du sang dans le Schlemm. On notait quelques précipités cyclitiques au niveau de cet oeil. Les veines épisclérales étaient dilatées et tortueuses. L'autre oeil présentait également une discrète uvéite antérieure mais une tension normale sans sang dans le Schlemm. La facilité d'écoulement d'abord effondrée dans l'oeil gauche, est progressivement remontée en 6 semaines environ, pour redevenir normale comme celle de l'oeil droit. L'hypothèse émise était qu'un iritis asymptomatique, ayant créé une hypotonie oculaire, avait amené le sang dans le canal de Schlemm. Là, la dessaturation en oxygène aurait créé une falciformation responsable de l'obstruction du canal de Schlemm et des veines épisclérales entraînant secondairement le glaucome aigu.

Pour l'anecdote, signalons qu'on a décrit un cas de cécité avec récupération totale chez un malade atteint de drépanocytose, survenue, fait très important, après une intervention ayant été faite sous anesthésie générale. Enfin, il a été signalé l'association d'albinisme et de drépanocytose dans une même famille avec existence des lésions oculaires de ces 2 affections.

II- ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

1. Les lésions conjonctivales :

Elles ont été étudiées par biopsie au niveau des microanévrysmes essentiellement par Fink et ses collaborateurs.

Si, au fort grossissement de la lampe à fente, il semble y avoir gonflement et prolifération des cellules endothéliales, cela n'est pas retrouvé au microscope et surtout au microscope électronique. Les "microanévrysmes" sont constitués par une dilatation des vaisseaux due à une agglomération d'érythrocytes falciformes, agglomération si importante qu'elle dissocie les cellules de l'endothélium. Certains globules rouges peuvent être prisonniers entre les cellules endothéliales. La membrane basale est normale, les péricytes également. Il y a des signes d'inflammation assez nets avec une lyse de certains granulocytes et surtout diapédèse de beaucoup d'entre eux. Dans le tissu conjonctif prévasculaire, on note une augmentation nette du nombre des plasmocytes reconnaissables grâce à leur réticulum endoplasmique très développé, cela par rapport au nombre de ceux que l'on retrouve dans le tissu conjonctif entourant les vaisseaux normaux. Il en est de même pour les lymphocytes, les mastocytes et surtout les histiocytes macrophages qui sont chargés de débris d'hématies.

Lorsque le microanévrysme régresse, les cellules endothéliales se contractent et la membrane basale se plisse mais ne se dégrade pas, comme le prouvent de nombreuses courbes en S observées sur cette membrane dans des vaisseaux apparemment normaux. Cela suppose une néoformation de membrane basale lors du passage prolongé à un microanévrysme.

2. Pour la rétine, deux observations remarquables ont été publiées :

En 1957, Goodman fit l'étude histologique complète d'un oeil énucléé, à la suite d'une atrophie du globe avec cataracte pathologique d'abord étiquetée comme complication d'une ophtalmie sympathique.En fait, ce malade fut reconnu porteur d'une drépanocytose et les lésions découvertes à l'histologie confirmèrent que l'état oculaire était en rapport avec cette hémoglobinose. En effet, la cornée, la sclère, et le tractus uvéal étaient parfaitement normaux, l'angle canérulaire large, mais chargé de pigments. Il existait une cataracte postérieure. Dans le vitré, présentant un décollement postérieur, se trouvait un résidu d'une importante hémorragie avec cellules falciformes, fibrine et phagocytes chargés de pigments. La rétine présentait une gliose massive de ses couches internes, des hémorragies dans les couches ganglionnaires et la couche de fibres, et celle des noyaux internes. La couche externe était relativement préservée, sauf à la périphérie où la gliose et la dégénérescence atrophique l'atteignait. En plus, il existait entre les cellules sensorielles et l'épithélium pigmentaire, une exsudation avec du pigment énigré de l'épithélium.

Quant aux vaisseaux, ils étaient en règle dilatés, remplis de sang avec de nombreuses hématies falciformées. D'autres branches étaient partiellement oblitérées et entourées de néocapillaires très fins. Enfin, autour de certains vaisseaux, on trouvait des manchons de lymphocytes très importants. On peut remarquer que la fixation à l'hématoxyline et au P.A.S. a peut être légèrement augmenté le nombre des hématies falciformées, mais cette étude histologique recouvre bien presque toutes les lésions observées à l'ophtalmoscopie.

Une autre énucléation a été faite pour glaucone par Boniuck, chez une malade atteinte d'hémoglobinose SC, mais présentant de surcroît un diabète. Cette étude complète la précédente pour certains points : les vaisseaux de couleur crétacée ont été observés : ils étaient vides, une lunière virtuelle et une paroi complètement dégénérée, hyaline et scléreuse. On notait les mêmes lésions de dégénérescence des couches internes. Il était remarquable que les vaisseaux proliférants dans le vitré ne comportaient que très peu de tissu conjonctif associé. Quant à l'angle, il était synéchié.

Geeraets et coll. ont observé en 1960 le globe d'un Noir, deux heures après son décès d'une crise drépanocytaire. A l'histologie, on notait des altérations de la membrane de Brüch, qui ne pouvaient être interprétées que comme le substratum anatomique d'un début de stries angioïdes, observation d'autant plus intéressante qu'à l'ophtalmoscopie, il n'y avait rien de visible. Après coloration à l'hématoxyline-éosine, on constatait que la membrane de Brüch était très amincie, avec en plus disparition presque totale de sa basophilie habituelle, cela au niveau du pôle postérieur. Elle présentait même des zones de déhiscence. A la coloration à l'orcéine, on notait, surtout au pôle postérieur, une absence complète de fibres élastiques dans de vastes secteurs de la membrane de Brüch. Celle-ci était parfois séparée de l'épithélium pigmentaire par une substance colloïde, épithélium pigmentaire présentant des signes de dégénérescence en regard des déhiscences les plus importantes. De nombreux capillaires rétiniens étaient oblitérés par des érythrocytes falciformés ou des dépôts hyalins.

Des observations moins spécifiques ont été faites sur les lésions de sidérose sur un globe énucléé pour hémorragies récidivantes du vitré avec hypertonie. La rétine était le siège d'une infiltration lymphocytaire et d'une dégénérescence marquée avec disparition presque complète de la couche des cellules ganglionnaires, et de la couche des noyaux internes. Il y avait de très nombreux macrophages contenant de l'hémosidérine surtout en avant de l'épithélium pigmentaire. Devant la rétine, dans le vitré, se trouvait une membrane fibro-vasculaire provenant vraisemblablement de l'organisation des hémorragies vitréennes.

III- PATHOGENIE.

1. La falciformation :

Elle semble être le "primum movens" des lésions. Elle survient dans tous les cas de diminution importante de la pression partielle d'oxygène dans les capillaires. On a d'abord invoqué une baisse de la solubilité car l'hémoglobine S réduite, est cent fois moins soluble que l'hémoglobine S oxygénée. Cette hypothèse a été infirmée par l'observation de phénomènes de falciformation en l'absence de baisse de solubilité.

Suivant l'hypothèse actuellement admise, la falciformation est directement en rapport avec l'anomalie de structure de l'hémoglobine.

La proximité sur la chaîne β (en position I et en position 6) de deux molécules de valine dont les groupements hydrophobes tendent à se rapprocher en cas d'hypo-oxygénation, sous l'influence des forces de Van der Walls, explique la cyclisation de l'extrêmité de la chaîne. Dans ces cas, l'azote de la thréonine en position 4 et le carboxyl de la valine en position 1 sont suffisamment proches pour que se crée une lésion hydrogène stable qui consolide cette cyclisation. La structure ainsi formée pourrait favoriser la réunion avec d'autres molécules de globine et expliquer la falciformation.

Les causes d'hypooxygénation peuvent être générales: vol à haute altitude dans un appareil nal préssurisé, anesthésie générale avec mauvaise ventilation, et toutes les causes de mauvaise oxygénation du sang au niveau des alvéoles pulmonaires : infections pulmonaires en particulier virales, bronchites ... Elles peuvent être locales, et c'est ce qui expliquerait le début des lésions dans la région périphérique de la rétine sans que l'existence de grandes crises de falciformation ne soit retrouvée.

Il faut rappeler, par ailleurs, que la coagulation est en règle normale avec un taux de plaquettes normal, voire augmenté, que l'anémie est parfois sévère même en l'absence de crises de falciformation.

2. Les lésions rétiniennes :

Elles sont dominées par la thrombose et la néovascularisation.

La néovascularisation est induite par l'hypoxie locale. Cette hypoxie est due au haut degré de glycolyse rétinienne entrainant une déplétion rapide en oxygène dans les vaisseaux. Cette hypoxie relative crée un début de falciformation ; celle-ci, par diminution du courant circulatoire, entraine une nouvelle baisse de la tension en oxygène et du pH, donc une acidose, facteur de falciformation additive. Il y a thrombose par aggrégation des hématies falciformées et peut-être même par simple impossibilité mécanique de passage de ces hématies rigides ; en effet,

il faut se rappeler que les capillaires rétiniens n'ont que 3 à 6 microns de diamètre alors que le diamètre moyen des hématies est de 7 microns, avec une épaisseur moyenne de 2 microns, et celles-ci, même à l'état normal doivent modifier leur forme pour circuler dans ces capillaires.

La néovascularisation et la rétinopathie proliférante sont dues à l'hypoxie résultante de ces troubles circulatoires. Suivant les théories habituellement admises, l'hypoxie tissulaire susciterait l'apparition d'un facteur de stimulation responsable de la formation de nouveaux vaisseaux, primitivement à partir des cellules endothéliales des capillaires et des veinules préexistants. Au cours du développement embryologique, on peut supposer que le dosage de ce facteur est harmonieux et entraine la constitution d'un arbre vasculaire rétinien bien établi. Par contre, dans tous les cas d'obstruction des petits vaisseaux, les tissus lésés mais non nécrosés, secrètent ce facteur. Les vaisseaux, en se développant, entrainent une rétinopathie proliférante. D'ailleurs, ce mécanisme se retrouve dans tous les cas d'obstruction des artérioles, des capillaires et des veinules rétiniennes : rétroplasie fibrolentale, diabète, maladie de Eales. On peut supposer que la rétinopathie proliférante de chaque cas diffère suivant de nombreuses variables comme :

- la rapidité de l'obstruction
- Son importance totale ou partielle
- son site
- sa durée et son évolution.

Donc, on peut admettre que l'obstruction capillaire est un mécanisme nécessaire (mais peut-être pas suffisant) pour expliquer la rétinopathie proliférante.

En cas de thrombose d'une artériole plus importante, il y a nécrose du tissu rétinien en aval, nécrose dont le type diffère lui-même selon les mêmes variables que pour la thrombose veinulaire et capillaire. Cela explique les différents types de cicatrices rétiniennes rencontrées. Il n'y a pas alors de formation de facteur favorisant la croissance vasculaire dans les tissus qui sont nécrosés, mais il y en a à la périphérie de ces lésions.

Pourquoi les néo-vaisseaux prolifèrent-ils dans le vitré ? Geeraets avait émis l'hypothèse que les néo-vaisseaux pour se développer, se dirigeaient vers les zones

où la pression partielle d'oxygène était la plus faible, c'est-à-dire dans le cas des hémoglobinoses vers le vitré, contrairement à ce qui se passe dans la rétinite de Coats, par exemple, où la néovascularisation se développe vers les couches externes de la rétine, recevant une mauvaise oxygénation de la chorio-capillaire en raison des exsudats sous-rétiniens. Il semble en fait plus vraisemblable que ce soient les hémorragies vitréennes qui soient responsables de ces lésions en entrainant une traction vitréenne en s'organisant.

Les microanévrysmes et les dilatations veineuses, qu'ils soient rétiniens ou conjonctivaux, auraient une double origine :

- soit dilatations dues aux agrégats d'érythrocytes falciformés. Les microanévrysmes transitoires de la conjonctive en sont un exemple.

- soit, comme dans le diabète, ils auraient la même signification qu'un début de néovascularisation : prolifération de la paroi endothéliale stimulée par l'hypoxie.

Les dépôts brillants que l'on observe parfois pourraient être des dépôts lipidiques provenant de phénomènes limités de dégénérescence rétinienne comme on les observe après les hémorragies ou les infarctus.

L'apparition des lésions à la périphérie rétinienne s'explique par la diminution très nette de la densité du réseau capillaire à ce niveau. De même l'absence d'atteinte maculaire s'expliquerait par la nutrition de cette région à partir de la chorio-capillaire. Or, il n'y aurait que peu de phénomènes d'obstruction choroïdienne, pour la raison bien simple que les capillaires de la choroïde ont près de 20 microns de diamètre, ce qui exclue toute gêne circulatoire provenant des hématies falciformées.

De nombreux problèmes demeurent :

- l'engainement des vaisseaux est comme nous l'avons vu, dû à des cellules lymphocytaires et à des histiocytes macrophages, ainsi qu'à des polynucléaires neutrophiles qui ont effectué une diapédèse à travers la paroi vasculaire. On peut supposer que ces phénomènes inflammatoires sont dus à la lyse des erythrocytes qui entrainent une phagocytose par les éléments macrocytaires et microcytaires. La présence

des mastocytes peut également s'expliquer par leur rôle réparateur des lésions entraînées par les thromboses ; ils augmentent la fibroplasie, ils précipitent le fer et déclenchent l'exsudation plasmatique par l'héparine qu'ils libèrent. Par contre, on s'explique mal la présence de lymphocytes et de plasmocytes, respectivement cellules effectrices de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale. Elles ont été retrouvées dans l'étude histologique de Goodman sur la rétine et dans celle de Fink sur la conjonctive. Ce dernier évoque un phénomène auto-immunitaire pour expliquer leur présence ; ce phénomène serait dirigé contre l'hémoglobine anormale. Il est évident que peu d'arguments, à part l'histologie, jouent en faveur de cette théorie. On n'a jamais trouvé d'anticorps anti-érythrocytes dans l'hémoglobinose S, et les seuls auto-antigènes anti-érythrocytaires actuellement connus ne sont dirigés que contre les protéines de la paroi de l'érythrocyte et non l'hémoglobine, c'est-à-dire les différents antigènes rhésus, les antigènes P et les antigènes I.

- les hémorragies :

Leur mécanisme ne doit pas être univoque. La coagulation, le taux de plaquettes sont, rappelons-le, normaux. Par contre, l'anémie peut être importante. Cependant une forte anémie ne peut entrainer d'hémorragies rétiniennes que si existe un facteur surajouté comme la diminution du taux des plaquettes, des anomalies des facteurs de coagulation ou une anomalie de l'endothélium vasculaire. Dans les hémoglobinoses, on peut supposer que les diverses hémorragies rétiniennes sont en rapport avec les lésions de thromboses surtout veinulaires, fragilisant l'endothélium capillaire par anoxie. Pour les hémorragies vitréennes, le rôle de la fragilité de l'endothélium des vaisseaux néoformés, même en dehors des lésions de thromboses, ne font aucun doute, comme le prouve la transudation de la fluoresceine lors de l'angiographie.

- les décollements de rétine :

Les décollements succèdent en règle aux hémorragies dans le vitré ; ces hémorragies proviennent des anévrysmes artérioveineux proliférants. Lorsque le caillot s'organise, il se forme des brides vitréennes créant une traction vitréo-rétinienne responsable du décollement. Mais certains décollements semblent survenir sans hémorragies préalables, on peut admettre qu'il s'agit d'un soulèvement du aux phénomènes

de gliose seuls. Enfin Polychronakos a décrit un décollement rétinien au cours d'une hémoglobinose S, sans rétinite ni phénonènes vitréens, nais après occlusion vasculaire : son nécanisme pourrait être semblable aux décollements exsudatifs observés après thrombose dans les dysglobulinémies. De plus, l'observation de périphéries rétiniennes pâles, chez des malades noirs à l'hénoglobine normale, l'existence d'une déchirure rétinienne isolée chez un de ces malades, peuvent faire supposer qu'il existe ethniquement une fragilité rétinienne associée dans certains cas.

- Enfin, demeure le problème des différences observées aux niveaux de la rétine selon les différents types d'hémoglobinose S :

Dans les hémoglobinoses SA, SS et SF, les différences observées sont sans nul doute dues à la plus ou moins grande aptitude à la falciformation des hématies circulant à la périphérie rétinienne. Par contre, pourquoi les formes SC sont-elles les plus graves ? Logiquement leur gravité ne devrait pas être plus grande que dans l'hémoglobinose SA. L'hémoglobinose C est même plus soluble sous forme réduite que l'hémoglobinose A. Elle est cependant responsable de l'apparition de cellules cibles avec résistance globulaire discrètement augmentée. Les cellules-cibles existent en permanence alors que les drépanocytes n'apparaissent que lors de l'hypoxie. L'existence de ces deux anomalies pourrait, seule, expliquer la gravité des lésions rétiniennes de cette double hémoglobinose.

3. Pathogénie des lésions associées :

Les stries angioïdes :

Leur découverte dans des cas assez nombreux chez des sujets atteints de drépanocytose n'a pas reçu d'explications satisfaisantes. Trois hypothèses non entièrement vérifiées ont été émises :

- soit un trouble trophique de la membrane de Brüch en rapport avec une circulation plus ou moins déficiente au niveau de la chorio-capillaire.

- soit des lésions du tissu élastique de cette membrane en rapport avec l'imprégnation par des sels de fer résultant de l'hémolyse chronique.

- soit enfin une anomalie enzymatique associée héréditairement à l'hémoglobinose et qui atteindrait le tissu élastique.

Les glaucones :

A part le cas particulier dont nous avons décrit la pathogénie, les autres cas sont dus aux dépôts pigmentaires dans le trabéculum, provenant vraisemblablement de la sidérose crée par la lyse des cellules falciformées.

IV - DIAGNOSTIC :

Devant l'une quelconque des manifestations rétiniennes que nous avons vues, il faut poser ce diagnostic essentiellement sur l'origine géographique du malade ; c'est en effet la parfaite connaissance des aires de répartition des hénoglobinoses qui oriente le plus les recherches et fait demander une électrophorèse de l'hénoglobine et un test de falciformation. Nous savons en effet, que de nombreuses formes sont cliniquement asymptomatiques. L'existence de signes généraux antérieurs attribuables à la maladie peuvent cependant être utiles mais nous avons vu leur multiplicité. Le plus fréquent semble être les crises ostéo-articulaires douloureuses récidivantes.

Sinon, il est évident que des erreurs peuvent être commises :

Les hémorragies du vitré récidivantes surtout si on ne note à l'ophtalmoscopie que les engainements des veinules et l'existence d'une néovascularisation proliférant dans le vitré, peuvent évoquer irrésistiblement une maladie de Eales. De plus, l'âge des patients est sensiblement le même. D'ailleurs, dans les premières observations faites sur les rétinopathies des hémoglobinoses, le diagnostic de syndrome de Eales avait été émis et même certains auteurs avaient fait entrer les hémoglobinoses dans les étiologies possibles de ce syndrome. La découverte d'un allergène, essentiellement streptoccocique ou tuberculinique, redressera le diagnostic, mais l'enquête hématologique sera toujours faite par prudence lorsque le sujet sera originaire d'une aire de répartition géographique d'hénoglobinose.

Les manifestations ophtalmologiques des autres hénopathies ne semblent pas poser de problèmes majeurs : elles atteignent en règle le pôle postérieur. Le tableau hématologique et général est le plus souvent éloquent. Dans le cadre plus restreint des anémies, les anomalies du fond d'oeil apparaissent lorsque le nombre des érythrocytes circulants est inférieur à 2 000 000, avec un taux d'hémoglobine à 20 ou 30% de la normale. Elles consistent surtout en hémorragies rétiniennes, nombreuses quand il existe une thrombocytopénie associée, et en "exsudats" qui sont en fait le plus souvent dus à une dégénérescence localisée des fibres rétiniennes superficielles. Ce n'est donc pas du tout l'aspect que l'on observe dans les hémoglobinoses car l'anémie, même quand elle est importante, ne s'accompagne pas de thrombocytopénie. Les anémies hémolytiques congénitales autres que les hémoglobinopathies, consistent soit en anomalies héréditaires de la forme et de la résistance des globules rouges comme la sphérocytose constitutionnelle ou maladie de Minkowski-Chauffard et l'elliptocytose, soit en enzymopathies héréditaires du globule rouge dont la plus fréquente est le déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase. Ces deux types d'affections ne donnent pas de lésions rétiniennes différentes des autres anémies, et il n'y a rien en dehors des crises d'hémolyse. Cependant, Franceschetti a décrit une association d'une rétinopathie pigmentaire à une elliptocytose.

De même, on n'a pas décrit de lésions spécifiques dans les hémoglobinopathies quantitatives, sauf récemment Tosselli, qui a noté une fréquence anormale des hémorragies rétiniennes et vitréennes chez des sujets siciliens atteints de thalassémie : toutefois, là encore, les hémorragies rétiniennes atteignent en règle le pôle postérieur. Comme ces malades n'étaient pas anémiques et que leur taux de plaquettes était normal, il en a conclu qu'il y avait peut être une fragilité vasculaire associée.

Les dégénérescences rétiniennes périphériques peuvent poser plus de problèmes. Cependant l'absence habituelle d'anomalies vasculaires décelables, tout au moins au début, l'âge d'apparition en règle plus tardif, un aspect parfois plus "typé" en dégénérescence grillagée ou en dégénérescence en pavage, sont de bons éléments de diagnostic différentiel. Cependant, là encore, en présence de telles lésions chez des sujets originaires de zones de drépanocytose, il peut être utile de faire une recherche d'hémoglobine anormale avant de conclure à une dégénérescence "abiotrophique".

Nous avons vu d'ailleurs les problèmes que posent les périphéries rétiniennes pâles chez les sujets noirs porteurs d'hémoglobine normale. De même, on peut rappeler qu'un rétinoschisis peut être une cause d'hémorragie importante du vitré, accroissant ainsi les risques d'erreur de diagnostic.

Dans le cas de gros flocons vitréens observés après une hémorragie ancienne, le diagnostic de hyalite peut être fait quand le malade n'est observé que superficiellement. Un malade observé à la Clinique Ophtalmologique de Cochin avait d'ailleurs été adressé d'Afrique noire pour "uvéite" grave bilatérale.

La présence de stries angioïdes chez un noir doit faire éliminer le syndrome de Groenblad-Strandberg, d'autant que les signes cutanés peuvent y être discrets ; la maladie de Paget avec ses signes osseux et le syndrome de Ehlers-Danlos avec son hyperélasticité articulaire et ligamentaire sont beaucoup plus caractéristiques.

Terminons ce chapitre en insistant, mais ce n'est presque plus là du diagnostic différentiel, sur l'importance de l'examen de la périphérie rétinienne de l'oeil atteint si c'est possible et de l'oeil adelphe dans tous les cas, lorsque l'on se trouve en présence d'une hémorragie du vitré traumatique chez un noir surtout quand cette hémorragie vitréenne semble disproportionnée par rapport à l'importance du traumatisme invoqué.

-:-

C H A P I T R E V I

LE PROBLEME DE L'EXISTENCE DE LESIONS OCULAIRES DANS D'AUTRES HEMOGLOBINOSES

I- CAS DES HEMOGLOBINOSES C.

La littérature n'offre aucune référence à des lésions spécifiques oculaires dans l'hémoglobinose C, bien qu'il s'agisse d'une anomalie hématologique qui, comme l'hémoglobinose S, se rencontre dans la population noire des U.S.A. où les observations ophtalmologiques sont abondantes.

Cependant, Welch qui, en 1966, a pris comme référence pour son étude sur la rétinopathie drépanocytaire, les fonds d'yeux de 9 sujets AC et de 2 sujets CC, note des anomalies chez 7 d'entre eux. Si les deux sujets CC, de 15 et 34 ans, avaient des fonds d'yeux négatifs, par contre sur les 9 sujets AC, certes un peu plus agés, de 39 à 68 ans, 2 seulement ne présentaient aucune anomalie oculaire.

- 2 présentaient des tortuosités et des dilatations veineuses
- 1 présentait une oblitération artériolaire ou veinulaire (non précisé)
- 1 présentait une cicatrice discoïde peu pigmentée

Il s'agit là de lésions ressemblant beaucoup à ce qu'on observe dans les rétinopathies drépanocytaires. Moins caractéristiques sont les 3 autres anomalies observées :

- 1 dégénérescence périphérique rétinienne
- 1 hémorragie rétinienne punctiforme
- 1 microanévrysme rétinien.

Welch n'en tire aucune conclusion. C'est là la seule allusion faite aux FO des hémoglobinoses AC.

Comme nous l'avions signalé, la méthode en aveugle utilisée pour notre étude ne nous permettait pas de connaître au moment de l'observation des malades, les résultats de leur examen hématologique, sauf pour de très rares cas. De plus, des sujets AA étaient examinés suivant la même méthode. Or, après prise de connaissance des électrophorèses de l'hémoglobine des sujets observés, il s'est avéré que sur 14 malades atteints d'hémoglobinose AC, 3 présentaient des lésions d'un fond d'oeil et 3 des lésions des 2 fonds d'yeux. Il y avait 1 cas de tortuosité et de dilatation veineuse, 3 cas d'engainement des vaisseaux, 2 cas de dépots lipidiques biréfringents, 2 cas de dégénérescence chorio-rétinienne non spécifique, 1 cas de cicatrice rétinienne pigmentée discoïde, enfin 1 cas de stries angioïdes (le total étant supérieur à six, les malades ayant en règle plusieurs lésions).

Nous donnons la description de 2 FO des Noirs envoyés par le CEABH qui avaient été considérés comme typiques d'hémoglobinose S jusqu'à ce que la communication des résultats de l'électrophorèse de l'hémoglobine redresse le diagnostic et crée une véritable surprise :

SA...B, 26 ans, 10/10 sans correction, Nigérien.

FOD : quelques exsudats brillants biréfringents
VIII h - cicatrice pigmentée discoïde au bout d'un trajet artériolaire
X h - pâleur périphérique.
FOG : VI h - tache pigmentée noirâtre sous une veine.

NA...A, 35 ans, Voltaïque- OD : 1,75 10/10 OG : 2,00 10/10

FOD : pigment sur la papille
Stries angioïdes discrètes
VIII h - en périphérie, aspect de saupoudrage pigmentaire
X h - hypovascularisation très nette avec rétine pâle
XI h - irrégularité de distribution de pigments. Engainement périveineux à ce niveau.
FOG : aspect de stries angioïdes juxta-papillaires s'étendant en étoile
XII h - I h - aspect décoloré de la périphérie rétinienne avec engainement périvasculaire à XII h.
II h - aspect pommelé de la rétine en périphérie
III h - engainement blanchâtre périvasculaire. Hypovascularisation très nette.
VIII h - X h - périphérie assez pâle.

Le malade n'a pu être revu pour des examens complémentaires. Aucun autre membre de sa fratrie ne vivait en France.

Commentaires :

Il est a remarquer dans ces deux cas que, si l'origine géographique des deux malades ne plaide ni pour ni contre une hémoglobinose S ou C, il n'y a par contre aucun risque de confusion possible à l'électrophorèse en raison des vitesses migratoires très différentes des hémoglobines S et C.

Il est difficile de conclure péremptoirement sur des observations aussi fragmentaires et peu nombreuses. Cependant, rappelons la gravité des lésions rétiniennes des hémoglobinoses SC par rapport à celles des hémoglobinoses AS et même SS. D'autre part, une anomalie du courant circulatoire n'est pas impossible à écarter dans les capillaires rétiniens qui ont de 3 à 6 microns de diamètre, car il existe dans l'hémoglobinose AC de nombreux globules rouges anormaux avec épaississement central leur donnant la forme de cellules-cibles, qui ne se déforment peut-être pas comme les hématies normales : le diamètre moyen des hématies est de 7 microns et un changement de leur morphologie est nécessaire à la périphérie rétinienne. Pour les stries angioïdes, les trois hypothèses, non vérifiées, émises pour expliquer leur présence dans la drépanocytose, peuvent très bien s'appliquer à l'hémoglobinose C.

En tout état de cause, seule l'observation systématique des fond d'yeux des hémoglobinoses CC et AC dont un nombre assez important se retrouve en France, pourra permettre de dégager des notions statistiquement valables et d'affirmer ou d'infirmer l'existence d'une rétinopathie spécifique.

II- LE CAS DES HEMOGLOBINOSES E.

Encore plus intéressantes sont deux observations de lésions importantes du fond d'oeil chez des sujets atteints d'hémoglobinose AE. En effet, l'hémoglobinose E n'a été individualisée qu'en 1954. Aucune étude sur le fond d'oeil dans les hémoglobinoses E n'a été publiée et il est fort probable qu'aucune n'ait été entreprise systématiquement car l'hémoglobinose E est parfaitement tolérée du point de vue général,

et de plus son aire de répartition géographique se situe dans une zone de très faible densité médicale. Malheureusement les cas observés en France sont beaucoup plus rares que pour les hémoglobinoses africaines et ce n'est que grâce à une étude hématologique systématique que le laboratoire d'exploration fonctionnelle de Cochin a pu collecter les six cas que nous avons observés.

Parmi eux, deux fonds d'yeux étaient remarquables car ils présentaient des lésions en tout point similaires à ce qui est observé dans les hémoglobinoses S.

PH...S, Cambodgien 29 ans, 10/10 avec -1,50 OD et -2,50 OG.

FOD - IV h - un point noir à l'équateur
VI h - gros engainement veineux
VIII h - engainements blanchâtres péri-vasculaires et petits néo-vaisseaux. Périphérie pâle.
X h - aspect identique.
FOG - XII h - périphérie rétinienne pâle d'aspect ischémique
III h - périphérie un peu cuivrée
IX h 30 - exsudats qui font probablement partie d'une zone de thrombose
X h - corps biréfringents. Engainements péri-veineux

La fluorographie a confirmé que l'aspect observé à IX h 30 était bien du à une zone de thrombose. Elle n'a pas apporté d'autres notions supplémentaires par rapport à l'observation ophtalmoscopique.

KE...S, 48 ans, Laotien, LO/10 ODG.

FOD - II h - périphérie rétinienne pâle et gros engainement péri-artériel
VI h - très gros engainements préivasculaires avec flocons dans le vitré
X h - périphérie rétinienne pâle ; très gros engainements peri-veineux et péri-artériels ; terminaisons capillaires en poils de brosse.
FOG - II-III-VI h - Engainements artériels.

Un ERG a été pratiqué qui a montré (Pr Perdriel) "une valeur de base élevée aux deux yeux, avec des deux côtés une atteinte du système photopique. La rétine étant adaptée à la lumière, cette altération spécifique de système des cônes

se maintient à l'oeil droit. En conclusion, il existe une atteinte photopique plus marquée à l'oeil droit". La fluorographie, peut-être en raison d'un centrage trop postérieur, n'a pas apporté de précisions nouvelles.

Commentaires :

Comme on le voit, il s'agit là également de lésions très semblables à celles observées dans les drépanocytoses. Il est évidemment encore difficile de conclure sur deux cas seulement. Cependant, on peut remarquer que dans cette hémoglobinose, il existe des leptocytes ou cellules-cibles dont la résistance globulaire est augmentée et qui peuvent faire évoquer l'existence de désordres rhéologiques à la périphérie rétinienne.

Dans le cas de l'hémoglobinose AE et EE également, seule l'étude systématique des fonds d'yeux des sujets atteints de cette anomalie permettra d'apporter une conclusion définitive pour affirmer l'existence de lésions spécifiques.

-:-

C H A P I T R E V I I

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

I- LES INDICATIONS GENERALES

Le traitement est avant tout prophylactique :

Il faut éviter toute cause d'hypoxie chez ces malades drépanocytaires, hypoxie pouvant conduire à des crises de falciformation, et aggraver les lésions oculaires. Ainsi le vol à haute altitude est proscrit bien que les appareils modernes soient en général bien préssurisés. De même, l'anesthésie générale ne sera faite qu'avec la plus grande prudence, et sous ventilation artificielle. Les grossesses seront limitées autant que possible en raison des risques importants qu'elles font courir à la nère qu moment au travail.

Le traitement curatif :

C'est en fait le traitement de la drépanocytose dans ses formes compliquées. Il est extrêmement décevant. Il est évident que le traitement antianémique par thérapeutique martiale est absolument illogique et inopérant. Certains auteurs avaient employé des cures prolongées d'acétazolamide pour prévenir la falciformation : elles semblent peu efficaces. De même, l'oxygénation ne peut être utile que dans les cas bien particuliers d'infection pulmonaire et à titre tout à fait transitoire. La splénectomie ne diminue pas l'hénolyse et ne se justifie qu'en cas de menace de rupture splénique. La corticothérapie peut diminuer l'intensité des crises douloureuses articulaires.

Le meilleur traitement en cas d'anémie importante demeure les transfusions de sang ou mieux de globules déplasmatisés. Leur effet est malheureusement bref.

II- LES INDICATIONS LOCALES.

Là encore, il faut distinguer le traitement prophylactique et le traitement curatif.

Le traitement prophylactique :

C'est de loin le plus important. Il faut surtout prévenir le saignement des anévrysmes artério-veineux dans le vitré. C'est là une très bonne indication de la photocoagulation. Cette photo-coagulation des lésions menaçantes doit être large et dans ce cas l'intérêt de la fluoroscopie est très grand. Elle permet de visualiser au mieux le pédicule vasculaire qui aboutit à la prolifération des néovaisseaux et de le détruire. Elle permet également de voir s'il existe une filtration de fluoresceine à partir des néovaisseaux vers le vitré. De plus, Wetzig insiste sur l'intérêt qu'il y a à faire une photocoagulation au moment où les vaisseaux sont fluorescents : il a traité ainsi une femme atteinte de drépanocytose avec des résultats très favorables. Ceci s'explique par le fait que les vaisseaux fluorescents augmentent dans de très importantes proportions leur pouvoir absorbant de la chaleur et qu'ils deviennent sensibles à la photocoagulation même s'ils sont très éloignés de l'écran pigmentaire de la chorio-rétine. Après photocoagulation, une fluorographie de contrôle peut être faite deux ou trois semaines plus tard afin de vérifier qu'il ne persiste plus de suffusion de fluoresceine dans le vitré.

De même pour les stries angioïdes : lorsqu'elles menacent par leur évolutivité la région maculaire, elles peuvent être photocoagulées. La photocoagulation portera de préférence sur l'extrêmité des stries angioïdes radiaires. Selon les travaux d'Offret et coll. la fluorescence augmenterait également la sensibilité des stries à la chaleur du photocoagulateur surtout lorsque l'épithélium pigmentaire est détruit. Il est évident qu'il faut tâcher d'éviter la zone inter papillo-maculaire par risque d'atteinte des fibres optiques d'origine maculaire.

Le traitement curatif :

- Les hémorragies du vitré :

Elles posent un problème de traitement quand elles sont abondantes. Il n'est évidemment pas spécifique. Au début le traitement est médical avec des hémostatiques et du calcium

ainsi que des protecteurs vasculaires. Le malade est maintenu au repos au lit. On peut utiliser des sous-conjonctivales de trypsine ou de streptokinase. Si la résorption tarde trop, il faudra craindre la sidérose et prescrire de la desférioxamine par voie générale ou en sous conjonctivale et faire des ponctions de chambre antérieure répétées. L'éventualité d'une substitution de vitré peut se poser lorsqu'après trois mois la résorption ne se fait pas. Il est évident, que, dès que cela est possible la photocoagulation doit être tentée sur les lésions supposées responsables.

- les décollements rétiniens :

Leur traitement ne présente pas de caractère spécifique. C'est ainsi que le traitement habituel sera constitué par une cryocoagulation avec identation (éponge de Lincoff, inclusion de fascia lata ...) ou un cerclage. Deux points méritent cependant d'être soulignés : d'une part, le répérage de la ou des déchirures peut être très difficile en raison du risque de confusion avec les hémorragies rétiniennes, et, d'autre part, l'importance de l'exsudation nécessite presque toujours une ponction du liquide sous rétinien.

-:-

C H A P I T R E V I I I

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude basée sur l'observation des lésions oculaires de 57 cas d'hémoglobinose AS, SS, SC, SF, AC, AE et EE, plusieurs conclusions se dégagent :

Diverses notions sur les lésions oculaires des hémoglobinoses S ont été précisées :

Leur fréquence d'observation n'est pas négligeable en raison d'une part, de l'aire de répartition géographique de l'hémoglobinose S qui intéresse presque toute l'Afrique noire francophone et les populations immigrées qui en sont issues, d'autre part, du pourcentage élevé d'atteinte oculaire même chez des sujets n'ayant pas présenté d'antécédents généraux en rapport avec leur hémoglobinose.

Ces atteintes consistent, au niveau de la conjonctive, en microanévrysmes et dilatations capillaires et veinulaires partiellement revéersibles. Au fond d'oeil, les lésions débutent au niveau de la périphérie rétinienne par des thromboses artériolaires et capillaires souvent difficiles à observer, et des dilatations et des tortuosités veinulaires beaucoup plus visibles, mais en fait plus tardives. Il apparait ensuite des signes de souffrance rétinienne dont le plus typique est constitué par des zones de dégénérescence pigmentées discoïdes bien limitées et des anomalies vasculaires plus importantes,en particulier une néovascularisation avec gliose discrète, dont l'aspect le plus caractéristique est l'anévrysme artério-veineux proliférant dans le vitré. Cette néovascularisation et cette gliose entrainent des hémorragies récidivantes du vitré dont l'organisation est la cause principale des décollements de rétine qui sont l'aboutissement des cas les plus graves.

L'angiographie fluoresceinique confirme la primauté de l'obstruction capillaire et artériolaire, et la fragilité des anses de néo-vaisseaux qui laissent presque toujours diffuser la fluoresceine dans le vitré.

Parmi les autres lésions décrites, seules les stries angioïdes pourraient être en rapport avec la drépanocytose.

Les formes les plus graves sont observées dans les hémoglobinoses SC qui semblent avoir l'apanage des grandes hémorragies du vitré et des décollements de rétine. Cependant, on peut estimer que des lésions rétiniennes s'observent chez 50% des adultes SS et 25% des adultes AS.

L'évolution des lésions se fait vers une aggravation progressive avec l'âge, mais elle n'est pas du tout paralléle à l'évolution clinique générale de l'hémoglobinose.

Comme le confirme les études anatomo-pathologiques la pathogénie des lésions est en rapport direct avec la falciformation des hématies créée localement par la baisse de pression partielle d'oxygène au niveau des capillaires rétiniens. Celle-ci entraine des désordres circulatoires favorisés par le très petit diamètre de ces capillaires. La gravité des lésions rétiniennes de l'hémoglobinose SC par rapport à celles des autres formes d'hémoglobinose S, n'a pas reçu d'explications satisfaisantes.

Le diagnostic ne se pose pas en règle avec les lésions oculaires des autres hémopathies mais surtout avec le syndrome de Eales lorsqu'on est en présence d'hémorragies du vitré, et avec les dégénérescences rétiniennes périphériques dites "abiotrophiques" lorsqu'on est en présence de lésions débutantes. L'origine géographique du malade est l'argument majeur pour décider des explorations hématologiques.

Le traitement consiste essentiellement à éviter toutes les causes d'hypoxie chez ces sujets drépanocytaires et à photocoaguler toutes les lésions de néovascularisation menaçantes. Le traitement des décollements rétiniens ne présente pas de spécificité particulière.

La découverte chez plusieurs malades de notre série, atteints d'hémoglobinose AC et d'hémoglobinose AE

toutes les deux caractérisées par la présence de cellules-cibles dans le sang, de lésions vasculaires et rétiniennes tout à fait similaires à celles des rétinopathies drépanocytaires dans la forme hétérozygote AS, a conduit a s'interroger sur la possibilité de lésions spécifiques oculaires dans ces deux hémoglobinoses, cela malgré l'absence de toute observation antérieure dans la littérature. Ces découvertes, associées à l'absence actuelle d'explication de la gravité des lésions de l'hémoglobinose SC par rapport à celles des autres formes d'hémoglobinose S, amène à préconiser un examen systématique du fond d'oeil chez tout malade porteur d'une hémoglobine anormale, surtout si elle s'accompagne d'anomalie de forme des globules rouges, enfin d'établir des séries statistiques suffisamment importantes pour permettre des conclusions valables.

-:-

Vu :
Le Président :

Signé : P. BREGEAT

Vu :
Le Doyen :

Signé : F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

C H A P I T R E I X

BIBLIOGRAPHIE

1. ASHTON N. (Etude des capillaires rétiniens dans les rétinopathies diabétiques ou autres). Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. Brit. J. Ophthal., 47, 9, 521-538,1963.

2. BERNARD J. Etude clinique générale des anémies hémolytiques congénitales. Revue Prat. XV, 23, 3015-3023.

3. BERNARD J. et RUFFIE J. Hématologie géographique ; écologie humaine ; caractéres héréditaires du sang. Masson edit. Paris 1966.

4. BOCK J., DEUTSCH E., FISCHER M., SCHOBEL B. (Hémoglobinose C à hématies falciformes. Hémoglobinopathie S-C). Sichelzellen- Hänoglobin C- Krankheit(S-C Hämoglobinopathie) Wien. klin. Wschr., 74 437-439, 1962. Analyse in Ophthal. Lim. Lond., 16, 2, 212, 1962.

5. BONIUK M., BURTON G.L. (glaucone unilatéral associé à une rétinopathie drépanocytaire). Unilatéral glaucoma associated with sickle-cell retinopathy. Trans. amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 8, 316-328, 1964

6. BREGEAT P., HAMARD H. A propos de quelques cas de décollements rétiniens au cours des hémoglobinopathies. Mod. Probl. Ophtal. (à paraitre)

7. BRUMPT L.C., BEN RACHID S. Les hémoglobinopathies. Rev. Prat. XV, 23, 3073-3083, 1965.

8. BUCCI G., BAGOLINI B. (contribution à l'étude des causes des hémorragies récidivantes de la rétine et du vitré). Contribution to the study of the causes of recurrent retino-vitreal hemorrhages. Clin. ocul. univ. Roma 41, 143-159, 1962. Analyse in Surv.Ophthal.9, I, 94-95,1964.

9. CABANNES R. Les anémies par hémoglobines anormales. Gaz. Méd. de Fra. 75, 14, 2979-2992, 1968.

10. CALMETTES, HAMBRESIN. Les manifestations oculaires des hémoglobinopathies. Bull. Soc. belge Ophtal. 142, 2, 415-434, 1966.

11. CAWLEY E.P., WEARY P.E. (signification des stries angioïdes) The significance of angioid streaks. Arch. Derm. 86 725-728, 1962. Analyse in Surv. Ophthal., 9, 2, 183-184, 1964.

12. COMER P., FRED H. (Diagnostic de la maladie à cellules falciformes par l'examen ophtalmoscopique de la conjonctive). Diagnosis of sickle-cell disease by ophthalmoscopic inspection of the conjonctiva. New. Engl. J. Med. 271, 544-546, 1964. Analyse in Amer J. Ophthal., 59, I, 154, 1965.

13. CONRAD W.C., PENNER R. (trait drépanocytaire et occlusion de l'artère centrale de la rétine). Sickle-cell trait and central retinal artery occlusion (Walter Reed Army med. Center, April 1966). Amer. J. Ophthal. 63, 3, Part I, 465-468, 1967.

14. COOK W.C. (un cas d'anémie à cellules falciformes avec hémorragie sous-arachnoïdienne associée). A case of sickle-cell anemia with subarachnoïd hemorrhages. J. of Med. I, 941, 1930.

15. DAVIES T.G., BANSAL N.C. (endophtalmie bilatérale associée à la maladie de l'hémoglobine C à cellules falciformes). Bilateral endophtalmitis associated with sickle-cell haemoglobin C disease. Brit. J. Ophthal. 48, 12, 692-694, 1964.

16. DE QUEVEDO A. (Observation microscopique de la circulation des malades atteints de drépanocytose : rapport préliminaire). Microscopic observations of the circulation of sickle-cell anemia patients made in the bulbar conjonctival vessels : prliminary note. Thèse. Library Medical College of South Carolina. 1962

17. DEOBATI F., BECHAC. Le fond d'oeil dans les maladies du sang. Clin. Opht. 2, 5-48, 1970.

18. DE TRAVERSE P.M., COQUELET M.L. Données récentes sur la biochimie des hémoglobines normales et pathologiques. Rev. Prat. XV, 23, 2997-3013.

19. DUKE-ELDER S. (systène oculaire. Vol. X : maladies de la rétine) Systen of ophthalmology. Vol. X : diseases of the retina. Henry Kimpton, London, 878 pp., 1967 (maladie à hématies falciformes pp. 393-398.)

20. DEDEN W. (périphlébite rétinienne) Uber Periphlebitis retinae (Tagung Augenärzte DDR, Dresden, 16-18, April 1959) Ber. Augenärzte DDR, 3, 119-127, 1959.

21. EDINGTON G.M., SARKIES J.W.R. (deux cas d'anémie à cellules falciformes associée à des lésions rétiniennes) Two cases of sickle-cell anemia associated with retinal lesions. J. Roy. Med. Y Hyg. 46, I, 59-62, 1952.

22. EMARAH M.H. (manifestations oculaires de l'hémoglobinose C à cellules falciformes) Ocular manifestations of sickle-cell haemoglobin C disease. Report of a case. Bull. Ophthal. Soc. Egypt. 62, 421-428, 1969.

23. FINK A.I., FUNASHASI T., ROBINSON M., WATSON R.J. (circulation conjonctivale dans la maladie à hématies falciformes) Conjunctival blood flow in sickle-cell disease (Soc. Study Blood, 28 March 1961) Arch. Opthal. Chicago, 66, 6 , 824-829, 1961.

24. FINK A.I., FUNASHASI T., ROBINSON M., WATSON R.J. (anévrysmes conjonctivaux et écoulement sanguin dans la maladie à hématies à cellules falciformes. Réponses aux stimulations locales). Conjunctival aneurysms and blood flow in sickle-cell disease. 1 : responses to local stimuli. (Eastern Sect. Ass. Res. Opthal. Boston, february 1962) Invest. Ophthal. 1, 3, 425-426, 1962

25. FINK A.I. (oxygène et circulation sanguine conjonctivale dans l'anémie à hématies falciformes) Oxygen and conjunctival blood flow in sickle-cell disease. Israël J. Exp. Med. II, 148, 1964. Analyse in Amer. J. Ophthal. 58, 5, 919, 1964.

26. FINK A.I., FUNASHATI T., ROBINSON M., WATSON R.J., FELIX M. (flux sanguin conjonctival dans l'anémie à hématies falciformes. Réponses aux stimuli locaux) Conjunctival blood flow in sickle-cell disease. Responses to local stimuli. (Amer. Acad. Ophtal. Otolaryng.

New York, 20-25 October 1963) Trans. amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. 68, 301-315, 1964.

27. FINK A.I., TSUNEMATSU M., ROBINSON M., NEMSER R., WATSON J. (écoulement sanguin conjonctival dans la sicklémie) Conjunctival blood flow sickle-cell disease. Anat. Bibl. 7, 482-490. Analyse in amer. J. Ophthalm. 63, 6, 1843, 1957.

28. FINK A.I., TSUNEMATSU M., ROBINSON M., NEMSER D., WATSON R. (écoulement sanguin conjonctival dans la sicklémie. Effet de l'inhalation et de la déprivation d'oxygène). Conjunctival blood flow in sickle-cell disease. Effect of oxygen inhalation and deprivation. Bibl. ANat. S. Karger, Basel 7, 482-490, 1965.

29. FINK A.I. (altérations vasculaires de la conjonctive bulbaire dans la maladie à cellules falciformes : quelques observations sur l'ultrastructure) Vascular changes in the bulbar conjunctiva associated with sickle-cell diseases : some observations on fine structure. Trans. amer. Ophthal. Soc. 66, 788-826, 1968.

30. FINK A.I., (altérations de l'ultrastructure vasculaire de la conjonctive bulbaire associées à la sicklémie) Vascular fine structure changes in the bulbar conjonctiva associated with sickle-cell disease. Amer. J. Ophthal. 69, 4, 563-572, 1970.

31. FRANCESCHETTI A., FRANCOIS J., BABEL J. Les hérédo-dégénéréscences chorio-rétiniennes (Dégénérescences tapéto-rétiniennes). (rapport Soc. Franc. Ophtal. Paris 7 mai 1963) Masson § Cie Edit. Paris 1973 pp., 1963

32. FUNAHASHI T., FINK A., ROBINSON M., WATSON J.R. (Pathologie des vaisséaux conjonctivaux dans la maladie à hématies falciformes). Pathology of conjunctival vessels in sickle-cell disease. A preliminary report. Amer. J. Ophthal., 57, 5, 713-718, 1964.

33. GAVEY C.J. (l'oeil et les maladies du sang) The eye and blood diseases. Trans. Ophthal. Soc. U.K., 83, 315-344, 1963.

34. GEERAETS W.J., DUPONT GUERRY III. (observations cliniques sur les capillaires conjonctivaux avec référence spéciale à l'anémie à hématies falciformes). Clinical observatios on conjunctival capillaries with special reference to sickle-cell disease. Preliminary report. Sth. med. J. Birminnghan, Alab. 53, 949-952, 1960. Analyse in Ophthal. Lit. London 14, 3, 321, 1960.

35. GEERAETS W.J., DUPONT GUERRY III (Stries angioïdes et anénie à hématies falciformes). Angioids streaks and sickle-cell disease. Amer. J. Ophthal. 49, 3, 450-470, 1970.

36. GEERAETS W.J., DUPONT GUERRY III (dégénérescence du tissu élastique dans l'anémie à cellules falciformes). Elastic tissue degeneration in sickle-cell disease. Amer. J. Ophthal. 50, 2, 213-227, 1960.

37. GERVAIS P., FOURNIER S. Hémoglobinopathies et environnement. Feuillets prat. 5, 315-325, 1969.

38. GOLDBERG M.F. (histoire naturelle de la rétinopathie proliférative drépanocytaire non traitée). Natural history of untreated sickle retinopathy. Arch. Ophtah. 85, 4, 428-438, 1971.

39. GOLDBERG M.F. Treatment of proliferative sickle retinopathy. (traitement de la rétinopathie drépanocytaire proliférante). Trans. Amer. Acad. Ophthal. 75, 3, 532, 1971.

40. GOODMAN G., SALLMAN L., Von HOLLAND M.G. (manifestations oculaires de la naladie à cellules falciformes). Ocular manifestations of sickle-cell disease. Arch. Ophthal. Chicago, 58, 2, 163-168, 1957.

41. GOODMAN G. (naladie oculaire à hématies falciformes) Sickle-cell ocular disease. In BEARD C. "symposium on congenital anonalies of the eye" C.V. Mosby Cº Publ. Saint-Louis 247-271, 1968.

42. HAMARD H., BLANCK C., POULIQUEN Y., CAMPINCHI R. Hémorragies récidivantes du vitré au cours des hémoglobinoses. (Soc. Ophtal. Paris 18 décembre 1965). Bull. Soc. Ophtal. Fr. 5, 12, 1083-1086, 1965

43. HAMARD H., CAMPINCHI R., BLANCK C. Manifestations oculaires des hémoglobinopathies. Clin. Ophtal. 3, 73-80, 1968.

44. HAMARD H. Rétine et maladies du sang (IIº partie) Clin. Ophtal. 4, 91-100, 1968.

45. HAMARD H., DE ROLLAT G., MONDON H., BREGEAT P. Décollement de rétine et hémoglobinopathie. Bull. Soc. Ophtal. Fr. 69, 9-10, 808-810, 1969.

46. HAMARD H., DE ROLLAT G., MONDON H., BREGEAT P. Le fond d'oeil d'une hémoglobinopathie double hétérozygote SC Arch. Ophtal. Paris 30, 4, 329-330, 1970.

47. HAMARD H. MALMEJAC N. A propos de la rétinopathie et du décollement de rétine au cours des hémoglobinopathies. Annales Ocul. 204, 1015, 1971.

48. HAMARD H., MONDON H., LECOQ P., BREGEAT P. Les soulèvements rétiniens au cours des hémoglobinoses SC. Bull. Soc. Ophtal. Fr. 71, I, 19-22, 1971.

49. HANNON J.F. (hémorragies du vitré associées à une hémoglobinose C à hématies falciformes). Vitreous henorraghes associated with sickle-cell haemoglobin C disease. Amer. Ophthal. 42, 5, 707-712, 1956

50. HARDEN A.S., Sickle-cell anemia : changes in the vessels and in the bones (Anémie à hématies falciformes : modification dans les vaisseaux et les os) Amer. J. Med. Childr. 54, 1045-1051, 1937

51. HART M. L'association de stries angioïdes du fond d'oeil et de la drépanocytose. A propos d'une observation. Thèse Paris 1970.

52. HENDERSON A.B. (anémie à hématies falciformes : étude clinique de 54 cas). Sickle-cell anemia : clinical study of 54 cases. J. Med. 10, 757-765, 1950

53. HELLER P. (anomalie de la fonction hémoglobinique de l'hématie) Hemoglobinopathic dysfunction of the red cell. Amer. J. Med. 41, 5, 799-814, 1966

54. HENRY M.D., CHAPMAN A.Z. (hémorragie du vitré et rétinopathie associées à l'anémie à hématies falciformes) Vitreous hemorrhage and retinopathy associated with sickle-cell anemia. Trans. Roy. Soc. trop. Med. & Hyg. 46, 59, 1952.

55. JAFFE N.S. the vitreous in clinical ophthalmology. (le vitré en ophtalmologie clinique. Chapitres 18, 19, 20). Mosby Co Publ., Saint-Louis, 251-300, 1969.

56. JOANNIDES T. (lésions du fond d'oeil dans l'anémie à cellules falciformes). Fundus lesions in sickle-cell anemia. En Grec. Bull. Soc. Hellen. Ophtal., 29, 144-145, 1961.

57. JOANNIDES T..Lésions du fond d'oeil dans un cas de drépanocytose. (Cong. Inte. Neuro-Génét. & Neuro-Ophtal. Albi 27-30 mai 1965) J. Génét. Hum. (suppl. Vol. 15) 232-233, 1968.

58. KEARNEY W.F. (ophtalmopathie à hématies falciformes). Sickle-cell ophthalmopathy N.Y. J. Méd. 65, 2677-2681, 1965. Analyse in Amc. J. Ophtal. 63, 3, Part I, 567, 1967.

59. KEARNEY W.F. - (Hémoglobinopathie oculaire). Hemoglobin's ophtalmopathy. In GORDON D.M., "The eye in systemic diseases". Int. Ophtal. Clin. 7, 3, 605-613, 1967.

60. KEARNS T.P. (modifications du fond d'oeil dans les maladies du sang). Changes in the ocular fundus in blood diseases. Med. Clin. N. Amer. 40, 1209-1216, 1956. Analyse in Ophthal. Lit. Lond. 10, 5, 606, 1956.

61. KENNEDY J.J., COPE C.P. (lésions intraoculaires associées à une anémie à hématies falciformes). Intraocular lesions associated with sickle-cell disease. Arch. Ophthal. Chicago 58, 2, 163-168, 1957.

62. KIMMESTIEL P. (thrombose vasculaire et infarctus ischémique dans l'anémie à hématies falciformes). VAscular occlusion and ishemic infarction in sickle-cell aenemia. Am. J. Med. Sc. 216, II, 1948.

63. KLEIN D., FRANCESCHETTI A.
Le dépistage des conducteurs de gènes pathologiques. Rev. Med. Suisse rom. 79, 6, 369-399, 1959.

64. KABAKOW B., WEIMOKLY S.S. Van, LYONS H.A. (Occlusion bilatérale de l'artère centrale rétinienne. Observation chez un sujet traité à la cortisone, avec lupus érythémateux disséminé, trait drépanocytaire et tuberculose pulmonaire active. Ophtal. Chicago, 54, 5, 670-676, 1955

65. LEDOUX P. Les stries angioïdes. Thèse Paris 1961.

66. LEVINE R.A., KAPLAN A.M. (observations ophtalmoscopiques dans l'hénoglobinose S + C) The ophthalmoscopic findings in C + S disease. Amer. J. Ophthal. 59, I, 37-42, 1965.

67. LEWIN P., GOODELL R.A. (Cécité post-opératoire avec récupération totale chez un sujet atteint d'anénie à hénaties falciformes). Post-operative blindness with complete recovery in a patient with sickle-cell aenemia Brit. Med. J. n° 5316, 1373, 1962.

68. LIEB W.A. (altérations du fond d'oeil dans l'hénoglobinose C à hénaties falciformes). Augenhintergrundveränderungen bei Sichelzellhämoglobin C-Krankheit (Dtsch. Ophtal. Ges. Heidelberg, 3-6 september 1956) Ber. dtsch. Ophtal. Ges. 60, 308-312, 1956.

69. LIEB W.A., GEERAETS W.J., DU PONT GUERRY III. (Rétinopathie drépanocytaire. Manifestations oculaires et générales de la drépanocytose). Sickle-cell retinopathy. Ocular and systemic manifestations of sickle-cell disease. Acta Ophthal. Kbh. Suppl. 58, 45 pp, 1959.

70. LIEB W.A., GEERAETS W.J. DU PONT GUERRY III. (rétinopathie dans l'anénie à cellules falciformes). Retinopathie bei der Sichelzellenerkrankung (Med. Fak. Univ. Frankfurt, 14 mai 1959). Klin. Mbl. Augenheilk, 137, I, 60-72, 1960.

71. LORIA P.R., KENNEDY C.B., FREEMAN J.A., HENNINGTON V.M. Pseudoxanthoma elasticum : a clinical, light and electronicroscopic study (Pseudo xanthome élastique : une étude clinique et au nicroscope classique et électronique) An. Arch. Dermt. 76, 609-618, 1957.

72. MASSA J.M., VLOON De, JAMOTTON L. Les manifestations oculaires des hénoglobinopathies. (rapport Soc. belgr Ophtal. Bruxelles, 6 mars 1966) Bull. Soc. Belge Ophtal. 142, I, 5-413, 1966.

73. MASSIE R.W., HARTMANN R.C. (albinisme et sicklénie chez une famille de Noirs). Albinism and sicklemia in a negro family. Amer. J. hum. Genet. 9, 127-132, 1957. Analyse in Ophthal. Lit. London, II, 4, 437.

74. MASSIN M., SINGER B. Un cas de décollement rétinien avec déchirures dans une drépanocytose. Bull. Soc. Ophtal. Fra. 71, I, 17-19, 1971.

75. MORTON F., GOLDBERG M.D. (classification et pathogénie de la rétinite proliférante drépanocytaire) Classification and pathogenesis of proliferative sickle-cell retinopathy. Amer. J. Ophthal. 71, 3, 649-665, 1971

76. MUNRO S., WALKER C. (complications de l'hémoglobinoseC à hénaties falcïformes) Ocular complications in sickle-cell haemoglobin C disease.(Roy. Soc. Med. Sect. Ophthal. 14 january 1960) Brit. J. Ophthal. 44, I, 1-24, 1960

77. NAJEAN Y. Méthode d'exploration d'une anénie hénolytique. Rev. Prat. XV, 23, 3025-3037, 1965.

78. NEWCOMB S.N., GOLDBERG M.F., WELCH R.B. (Photographie du fond d'oeil après fluoresceine intraveineuse dans l'anénie à hénaties falciformes) Intraveinous fluorescein photography of the ocular fundus in sickle-cell aenemia. Med. Biol. 111, 17, 95-98, 1967. Analyse in Ophthal. Lit., Lond. 21, I, 1954.

79. OFFRET G., COSCAS G., ORSON-DUPONT C. Photocoagulation des stries angioïdes après angiographie fluoresceinique. Arch. Ophtal. Paris, 30, 5, 419-422, 1970.

80. OKUN E. (développement de la rétinopathie à cellules falcifornes) Development of sickle-cell retinopathy Docum. Ophthal. Den Haag, 26, 574-581, 1969.

81. OLIVELLA-CASALS A. (les périphlébites rétiniennes et leur traitement local par le photocautère) Las periphlebitis retinianas y su trata-miento local con el fotocauterio. An Med. (Espec.) 45, 4, 411-420, 1959.

82. PATON D. (stries angioïdes et anémies à cellules falciformes) Angioïd streaks and sickle-cell anenia. Arch. Ophthal. Chicago, 62, 5, 852-858, 1959.

83. PATON D. (signe conjonctival de la maladie à hématies falciformes) The conjunctival sign of sickle-cell disease. Arch. Ophthal. Chicago, 66, I, 90-94, 1961.

84. PATON D. (les manifestations conjonctivales de la maladie à hématies falciformes : nouvelles observations). The conjunctival sign of sickle-cell disease : further observations. Arch. Ophtal. Chicago, 68, 5, 627-632,1962.

85. PIGUET M., HOMBERG J.C., HAYET M. Anémies hémolytiques congénitales. E.M.C. sang et organes hématopoïetiques I-1970, 13006 DIO.

86. POLYCHRONAKOS D.J. (décollement de la rétine et anémie à cellules falciformes) Netzhautablösung bei Sichelzellanänie. Klin. Mbl. Angenheilk, 153, 2, 203-204, 1968

87. POUJOL J., HALLAY J. L'oeil et les maladies générales. Ass. Int. et anciens int. Quinze-Vingts, R. Vezin Edit. Paris 134 pp, 1968.

88. RAY E.S., CECIL R.C.- Mononucléose infectieuse chez le Noir : rapport sur trois cas dont un compliqué d'anémie à cellules falciformes. South, med. J. 34, 543, 1941.

89. ROUSSELIE F. les maladies du sang. Revue de littérature. Arch. Ophtal. Paris, 26, 4, 413-421, 1966

90. RUBINSTEIN K. (Rétinopathie dans la sicklémie). Sicklaemia retinopathy. Brit. J. Ophthal. 51, 4, 217-221, 1967.

91. RUBINSTEIN R.A., YANOFF M., ALBERT D.M. -(Thrombocytopénie anémie et hémorragie rétinienne) Thrombocytopenia, anenia, and retinal hemorrhage. Amer. J. Ophthal. 5, 3, 435-439, 1968.

92. RUDD C., EVANS P.J., PEENEY A.L.P.- Complications oculaires dans la thalassémie mineure. Brit. J. Ophthal. 37, 353-358, 1953.

93. SHAPIRO A.L., BAUM J.L. (Glaucome aigu à angle ouvert, chez une patiente avec trait drépanocytaire) Acute open-angle glaucoma in a patient with sickle-cell trait. Amer. J. Ophthal. 58, 2, 292-294, 1964.

94. SHARP A.A. (Anémie macrocytaire, leucémie et hémoglobinopathies) Macrocytic anemia, leucaemia and hemoglobinopathies. Trans. Ophthal. Soc. U.K. 83, 301-314, 1963

95. SPEAKMAN J.S., CROOKSTON J.H., MORTIMER C.B. ROBERTSON G.L. (manifestations oculaires de la maladie à héméoglobine S-C) Ocular manifestations of hemoglobin S-C disease. Canad. med. Ass. J. 94, 465-469, 1966, analyse in amer. J. Ophthal. 64, I, 189, 1967.

96. SOK Heangsun : thèse Paris 1958 : l'hémoglobine E au Cambodge.

97. SUGAR H.S., KOBERNICK S.D., WEINGARTEN J.E. (sidérose oculaire hématogène de cause locale) Hematogenous ocular siderosis of local cause. Amer. J. Ophthal. 64, 4, 748-756, 1967

98. TOKAREV Y.N., ULDANOV G.A. (lésions oculaires dans l'anémie à cellules falciformes et ses variantes) En Russe, Vestn. Oftal. 6, 81, 84, 1967.

99. TOSSELLI C., BERTONI G., ALESSION L., MANUCCI P.L. (la fréquence élevée de la thalassémie chez les patients avec hénorragies intra-oculaires) Hight incidences of thalassaemia in patients with intraocular haemorrhages. Ophthal. Basel, 157, 5, 343-348, 1969.

100. VIALLEFONT H., BERTRAND A., BOUDET C., PHILIPPOT M., JANBON F. - manifestations oculaires révélatrices d'une drépanocytose. (soc. Opht. Midi de la France, Montpellier 28 novembre 1965) Bull. Soc. Ophtal. Fr. 66, 4, 466-469, 1966.

101. WAARDENBURG P.J., FRANCESCHETTI A., KLEIN D. (Génétique et ophtalmologie) Genetics and ophthalmology. Royal Van Gorcum, Publ. Assen. 2 Vol. 1914 pp, 1963 (anémie à hématies falciformes pp 53, 130, 281-282, 1327-1331).

102. WALSH F.B. (neuro-ophtalmologie clinique) Clinical neuro-ophthalmology. The Williams & Wilkins C°, Baltimore, 1294 pp, 1957 (anémie à cellules falciformes pp 248, 909-911).

103. WELCH R.B., GOLDBERG M.F. (Hénoglobine à hénaties falciformes et ses rapports avec les anomalies du fond d'oeil) Sickle-cell hemoglobin and its relation to fundus abnormality. Arch. Ophthal. Chicago ; 7, 3, 353-362, 1966.

104. WESSING A. (Angiographie fluoresceinique de la rétine. Manuel et atlas). Fluoreszenzangiographie der Retina. Lehrbuch und Atlas G. Thieme edit. Stuttgart, 1968.

105. WETZIG P.C., JEPSON C.N. (Utilisation intra-veineuse de fluoresceine en tant qu'adjuvant dans la photocoagulation). The intravenous use of fluorescein as an adjunct in light coagulation. (Int. Cong. Ophthal. & coll. Club Jules Gonin, Munich, August 8-11 1966). Mod. Probl. Ophtal. Basel, 7, 276-278, 1968.

106. WISE G.N. (Néovascularisation de la rétine) (thèse). Retinal neovascularisation (Thesis) (Amer. Ophthal. Soc. Hot Springs, 31 may 1956). Trans. amer. ophthal. Soc. 54, 729-826, 1956.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne vérront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-